

COMPUESTOS DE INDOLINILO ANTIVIRALES Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001]Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/344.487, presentada el 20 de mayo de 2022, que se incorpora en la presente descripción en su totalidad para todos los propósitos.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002]La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó electrónicamente en formato de archivo XML y se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. Dicha copia en formato.XML, creada el 10 de abril de 2023, se denomina 1422-AR-NP.xml y tiene un tamaño de 3466 bytes.

CAMPO

[0003]La presente descripción se relaciona con compuestos de indolinilo. La presente descripción también se relaciona con el uso de esos compuestos en el tratamiento de infecciones virales. La presente descripción se relaciona además con intermedios para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos.

ANTECEDENTES

[0004]Los virus del herpes tienen una muy alta prevalencia global y carga de enfermedad. Los virus del herpes incluyen el virus del herpes simple 1 (HSV-1), el virus del herpes simple 2 (HSV-2), el virus de varicela zoster, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. El HSV-1 y HSV-2 son patógenos humanos contagiosos. El HSV-1 se transmite principalmente por contacto oral que causa herpes oral, mientras que HSV-2 es una infección de transmisión sexual que causa herpes genital. Estas infecciones son de por vida y se caracterizan por la reactivación periódica y la excreción del virus, lo que puede causar síntomas tales como ampollas o úlceras dolorosas y transmisiones a otras personas. Los medicamentos actualmente disponibles para tratar estas infecciones se basan en gran medida en análogos de nucleósidos tales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir. Aunque son efectivos para reducir la gravedad y frecuencia de los síntomas, estos compuestos no eliminan la excreción viral y, por lo tanto, un riesgo de transmisión. Además, los regímenes de dosificación son complejos e incómodos.

[0005]El virus del herpes codifica su propia helicasa y primasa para la síntesis de ADN viral. El complejo helicasa-primasa realiza una función clave en la replicación del ADN viral. La helicasa separa la doble hélice del ADN viral y la primasa sintetiza cebadores de ARN en el ADN monocatenario que inicia la síntesis de ADN dirigida por la ADN polimerasa (Kleymann G. 2004).

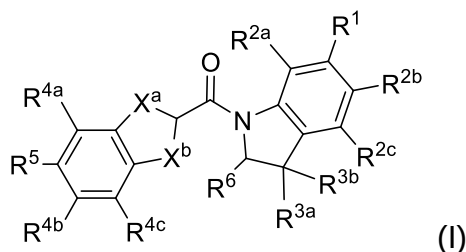
[0006]Existe la necesidad de nuevos agentes que sean más efectivos y más seguros con una farmacocinética mejorada. La inhibición del complejo helicasa-primasa viral interfiere con replicación viral y, por lo tanto, podría conducir al desarrollo de fármacos con selectividad, potencia, estabilidad metabólica deseables o efectos perjudiciales reducidos.

SÍNTESIS

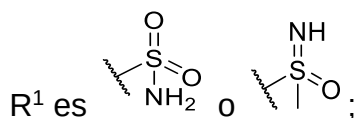
[0007]La presente descripción se relaciona con compuestos de indolinilo. La presente descripción también se relaciona con compuestos que inhiben el complejo helicasa-

primasa viral. La presente descripción se relaciona además con el uso de los compuestos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o afecciones.

[0008] En una modalidad, en la presente descripción se proporciona un compuesto de la Fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, haloalcoxi C₁₋₆, o -SCF₃;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

o R^{3a} y R^{3b} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C₃₋₆; en donde el cicloalquilo formado a partir de R^{3a} y R^{3b} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^3 , que pueden ser iguales o diferentes;

X^a y X^b son cada uno independientemente O o CR^{7a}R^{7b};

en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

o R^{7a} y R^{7b} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C₃₋₆; en donde el cicloalquilo C₃₋₆ formado a partir de R^{7a} y R^{7b} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^7 , que pueden ser iguales o diferentes;

R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -CN, -SCF₃ o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con Z^4 ;

R^5 es heteroarilo o arilo C₆₋₁₀; en donde el arilo o heteroarilo de R^5 puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes; el heteroarilo de R^5 es heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene uno a tres heteroátomos cada uno independientemente N, O, o S;

R^6 es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₂₋₈, o cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo de R^6 se sustituye opcionalmente con uno a tres Z^6 ; y

cada Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , y Z^7 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, o haloalcoxi C₁₋₆.

[0009] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto

proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0010]En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

[0011]En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para inhibir el complejo helicasa-primasa de virus del herpes en un sujeto que la necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

[0012]En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar a un paciente que tiene una afección mediada por un virus del herpes, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0013]La presente descripción se relaciona con compuestos que inhiben el complejo helicasa-primasa de los virus del herpes. En una modalidad, la presente descripción se relaciona con compuestos de indolinilo. La presente descripción se relaciona además con el uso de los compuestos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y/o afecciones mediante dichos compuestos. La descripción también se relaciona con composiciones y métodos para tratar y/o prevenir infecciones virales que incluyen un inhibidor del complejo helicasa-primasa del virus del herpes en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0014]Los pacientes infectados con virus del herpes pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor del complejo helicasa-primasa del virus del herpes y opcionalmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Definiciones y parámetros generales

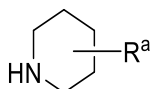
[0015]La descripción más abajo se realiza bajo el entendimiento de que la presente descripción debe considerarse como una ilustración de la materia reivindicada y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las modalidades específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta descripción se proporcionan por conveniencia y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de las reivindicaciones. Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con modalidades ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

[0016]A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Debe destacarse que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares

“un/una”, “y”, y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, *p. ej.*, referencia a “el compuesto” incluye una pluralidad de tales compuestos y referencia a “el ensayo” incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de estos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[0017] Como se usa en la presente especificación, se pretende que los siguientes términos y frases tengan generalmente los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique de cualquier otra manera.

[0018] Un guion (“-”) que no esté entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une a través del átomo de carbono. Un guion al inicio o final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado normal. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica o implica direccionalidad mediante el orden en que un grupo químico se escribe o nombra. Una línea sólida que sale del centro de un anillo indica que el punto de unión para un sustituyente en el anillo puede estar en cualquier átomo del anillo. Por ejemplo, R^a en la estructura más abajo puede unirse a cualquiera de los cinco átomos en el anillo de carbono o R^a puede reemplazar el hidrógeno unido al átomo en el anillo de nitrógeno:



[0019] El prefijo “C_{u-v}” indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. De la misma manera, el término anillos “de x-y miembros”, en donde x e y son rangos numéricos, tales como “heterociclilo de 3 a 12 miembros”, se refiere a un anillo que contiene x-y átomos (*p. ej.*, 3-12), de los cuales hasta 80 % pueden ser heteroátomos, tales como N, O, S, P, y los átomos restantes son carbono.

[0020] También, ciertos nombres químicos alternativos usados comúnmente pueden usarse o no. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo “alquilo” divalente, un grupo “arilo” divalente, etc., también puede denominarse grupo “alquileo” o grupo “alquilenilo”, o grupo alquililo, un grupo “arileo” o un grupo “arilenilo”, o grupo arililo, respectivamente.

[0021] “Un compuesto descrito en la presente descripción” o “un compuesto de la presente descripción” o “un compuesto proporcionado en la presente descripción” o “un compuesto descrito en la presente descripción” se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf). También se incluyen los compuestos específicos proporcionados en la presente descripción.

[0022] La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente descripción incluye (y describe) modalidades que se dirigen a ese valor o parámetro *en sí*. En ciertas modalidades, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada ± 10 %. En otras modalidades, el término “aproximadamente” incluye la cantidad indicada ± 5 %. En ciertas otras modalidades, el término “aproximadamente” incluye la

cantidad indicada ± 1 %. Además, el término “aproximadamente X” incluye la descripción de “X”. Además, las formas singulares “un/una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, p. ej., referencia a “el compuesto” incluye una pluralidad de tales compuestos y referencia a “el ensayo” incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de estos conocidos por los expertos en la técnica.

[0023] “Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado de línea recta o ramificada. Como se usa en la presente descripción, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es *decir*, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es *decir*, alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es *decir*, alquilo C₁₋₆), o de 1 a 4 átomos de carbono (es *decir*, alquilo C₁₋₄), o 1 a 3 átomos de carbono (es *decir*, alquilo C₁₋₃). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden abarcarse; por lo tanto, por ejemplo, “butilo” incluye n-butilo (es *decir*, (CH₂)₃CH₃), sec-butilo (es *decir*, -CH(CH₃)CH₂CH₃), isobutilo (es *decir*, -CH₂CH(CH₃)₂) y terc-butilo (es *decir*, -C(CH₃)₃); y “propilo” incluye n-propilo (es *decir*, -(CH₂)₂CH₃) e isopropilo (es *decir*, -CH(CH₃)₂).

[0024] “Alquenilo” se relaciona con un grupo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es *decir*, alquenilo C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es *decir*, alquenilo C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es *decir*, alquenilo C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es *decir*, alquenilo C₂₋₄). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (que incluyen 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0025] “Alquinilo” se relaciona con un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es *decir*, alquinilo C₂₋₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es *decir*, alquinilo C₂₋₈), de 2 a 6 átomos de carbono (es *decir*, alquinilo C₂₋₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (es *decir*, alquinilo C₂₋₄). El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0026] “Acilo” se refiere a un grupo -C(=O)R, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetil-carbonilo y benzoilo.

[0027] “Alcoxi” se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquilo-O-. Como ocurre con el grupo alquilo, los grupos alcoxi tendrán cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₆. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2butoxi, isobutoxi, secbutoxi, tercbutoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden sustituirse además con una variedad de sustituyentes descritos en la presente descripción. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0028] “Alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxi enlazado a un grupo alquilo que se enlaza al resto del compuesto. El alcoxialquilo tiene cualquier número adecuado de

carbonos, tal como de 2 a 6 (alcoxialquilo C₂₋₆), 2 a 5 (alcoxialquilo C₂₋₅), 2 a 4 (alcoxialquilo C₂₋₄), o 2 a 3 (alcoxialquilo C₂₋₃). El número de carbonos se refiere al número total de carbonos en el alcoxi y el grupo alquilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, alcoxialquilo C₆ se refiere a etoxi (alcoxi C₂) enlazado a butilo (alquilo C₄), y n-propoxi (alcoxi C₃) enlazado a isopropilo (alquilo C₃). Alcoxi y alquilo son como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente, y puede incluir, pero sin limitarse a, metoximetilo (CH₃OCH₂), metoxietilo (CH₃OCH₂CH₂) y otros.

[0029] “Amino” se relaciona con el grupo -NR^yR^z en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

[0030] “Arilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático de solo carbono único o un sistema de anillo de solo carbono multicíclico en donde al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas modalidades, un grupo arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. El arilo también incluye sistemas de anillos multicíclicos (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono, p. ej., de 9 a 16 átomos de carbono, en los que al menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos multicíclicos se sustituyen opcionalmente con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillos multicíclico. Los anillos del sistema de anillos multicíclico pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro o en puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. También se entiende que cuando se hace referencia a un determinado arilo de miembros de rango de átomos (p. ej., arilo de 6-10 miembros), el rango de átomos es para el total de átomos del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo, y lo similar.

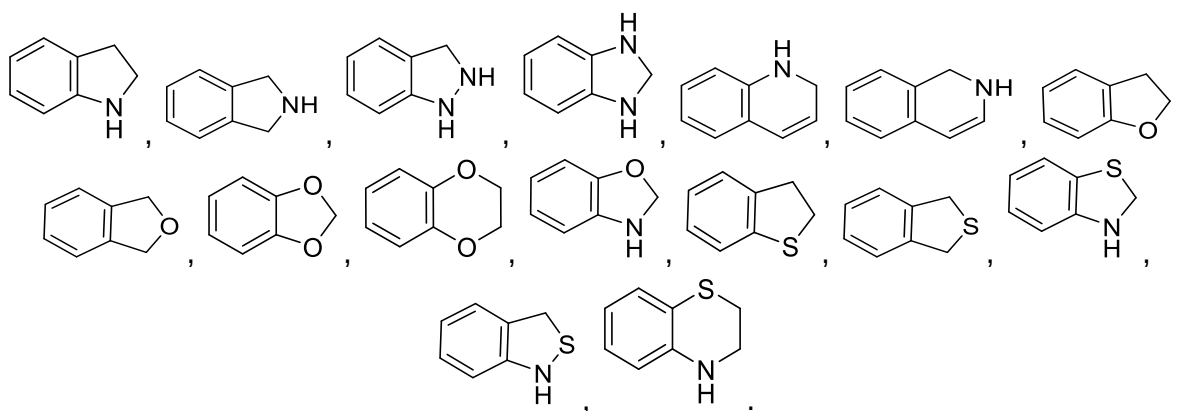
[0031] “Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

[0032] “Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillo fusionados, puenteados y espiro. El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un enlace doble). Como se usa en la presente descripción, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono del anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃₋₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0033] “Fusionado” se relaciona con un anillo que está unido a un anillo adyacente. En algunas modalidades, el sistema de anillos fusionados es un heterociclilo. En

[0039] El término “heteroarilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un solo anillo aromático o un anillo multicíclico. El término incluye anillos aromáticos únicos de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno pueden estar presentes, además, en una forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Estos anillos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas de anillo multicíclicos (p. ej., sistemas de anillo que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, puede fusionarse con uno o más heteroarilos (p. ej., naftiridinilo), carbociclos (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (p. ej., indazolilo) para formar un anillo multicíclico. Tales sistemas de anillos multicíclicos pueden sustituirse opcionalmente con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en las porciones carbociclo del anillo multicíclico. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo multicíclico de heteroarilo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye un heteroarilo, arilo o una porción de carbociclo del anillo. Los heteroarilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo benzofuranilo, bencimidazolilo y tianaftenilo.

[0040] “Heterociclilo” o “anillo heterocíclico” o “heterociclo” como se usa en la presente descripción se refiere a un solo anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo multicíclico. El término incluye un solo anillo saturado o parcialmente insaturado (p. ej., anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) aproximadamente de 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede sustituirse con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, tetrahidrofuranilo o piperidinilo. El término también incluye sistemas de anillos multicíclicos (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en donde un grupo heterociclo (como se definió anteriormente) puede conectarse a dos átomos adyacentes (heterociclo fusionado) con uno o más heterociclos (p. ej., decahidronaftiridinilo), heteroarilos (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (p. ej., decahidroquinolilo) o arilos. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo multicíclico de heterociclo, como se definió anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo que incluye un heterociclo, heteroarilo, arilo o una porción de carbociclo del anillo. Los heterociclos ilustrativos incluyen, pero no se limita a, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotipiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo. Los heterociclos bicíclicos fusionados ilustrativos incluyen, pero no se limitan a



[0041] “Hidroxí” o “hidroxilo” se relaciona con el grupo -OH.

[0042] “Oxo” se refiere al grupo (=O) u (O).

[0043] “Sulfonilo” se relaciona con el grupo $-S(O)_2R^c$, donde R^c es alquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, o arilo. Los ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

[0044] Siempre que la representación gráfica de un grupo termine en un átomo de nitrógeno unido individualmente, ese grupo representa un grupo $-NH_2$ a menos que se indique de cualquier otra manera. Similarmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, se implica y considera presentes a los átomos de hidrógeno cuando sea necesario en vista del conocimiento de un experto en la técnica para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

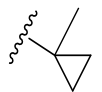
[0045] Los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente pueden o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término “se sustituye(n) opcionalmente” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado pueden o no reemplazarse por una entidad distinta del hidrógeno.

[0046] El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxí, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de estos. No se pretende que los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante sustituyentes determinantes con sustituyentes adicionales adjuntos *ad infinitum* (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que se sustituye por sí mismo con un grupo arilo sustituido, que además se sustituye por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) se incluyan en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en la presente descripción es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con dos grupos arilo sustituidos distintos se limitan a [(arilo sustituido)arilo sustituido] arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución

inadmisibles (*p. ej.*, metilo sustituido con 5 grupos flúor o heteroarilo que tienen dos átomos en el anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos para los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término “sustituido” puede describir otros grupos químicos definidos en la presente descripción. Por ejemplo, el término “arilo sustituido” incluye, pero no se limita a “alquilarilo”. A menos que se especifique de cualquier otra manera, cuando un grupo se describe como que se sustituye opcionalmente, cualquier sustituyente del grupo no se sustituye él mismo.

[0047] En algunas modalidades, el término “alquilo sustituido” se relaciona con un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, amino, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En modalidades adicionales, “cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; “heterociclilo sustituido” se refiere a un grupo heterociclilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, amino, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, amino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano; “heteroarilo sustituido” se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, amino, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano y “sulfonilo sustituido” se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R se sustituye con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras modalidades, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras modalidades, los sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido.

[0048] En algunas modalidades, un cicloalquilo sustituido, un heterociclilo sustituido, un arilo sustituido y/o un heteroarilo sustituido incluye un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo y/o un heteroarilo que tiene un sustituyente en el átomo del anillo al que se une el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo al resto del compuesto. Por ejemplo, en la entidad a continuación, el ciclopropilo se sustituye con un grupo metilo:



[0049] Las descripciones descritas ilustrativamente en la presente descripción pueden practicarse de forma adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en la presente descripción. Por lo tanto, *p. ej.*, los términos “que comprende”, “que incluye”, “que contiene”, etc., deben interpretarse de manera expansiva y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en la presente descripción se han usado como términos de descripción y no de limitación, y no existe intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y

descritas o porciones de estos, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la descripción reivindicada.

[0050] Los compuestos de la presente descripción pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente descripción contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la descripción también comprende sus sales farmacéuticamente aceptables o toxicológicamente aceptables, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la presente descripción que contienen grupos acídicos pueden estar presentes en estos grupos y pueden usarse de acuerdo con la descripción, p. ej., como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de estas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, p. ej., etilamina, etanolamina, trietanolamina, aminoácidos u otras bases conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente descripción que contienen uno o más grupos básicos, es decir, los grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes y pueden usarse de acuerdo con la descripción en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfaminico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por personas con experiencia en la técnica.

[0051] Si los compuestos de la presente descripción contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la descripción incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales conocidos por las personas expertas en la técnica, p. ej., al poner estos en contacto con un ácido o base orgánica o inorgánica en un solvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales.

[0052] La presente descripción incluye, además, todas las sales de los compuestos de la presente descripción que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para usar en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, p. ej., como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y bases útiles para la reacción con un compuesto subyacente para formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición ácida o adición básica, respectivamente) son conocidos para el experto en la técnica. De manera similar, los métodos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto subyacente (después de la descripción) son conocidos por

un experto en la técnica y se describen, p. ej., en Berge, at al. Journal of Pharmaceutical Science, enero de 1977 vol. 66, núm. 1 y otras fuentes.

[0053] Además, los compuestos descritos en la presente descripción pueden someterse a tautomerismo. En donde tautomerismo, p. ej., tautomerismo de ceto-enol, de compuestos o sus profármacos puede ocurrir, las formas individuales, como, p. ej., la forma ceto e enol están dentro del alcance de la descripción, así como sus mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica para los estereoisómeros, como, p. ej., enantiómeros, isómeros cis/trans, diastereómeros, confórmers y lo similar.

[0054] El término “grupo protector” se relaciona con una entidad de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. Son bien conocidas en la técnica los grupos y estrategias de protección química para la protección/desprotección (ver, p. ej., Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Los grupos protectores se utilizan frecuentemente para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, p. ej., hacer y romper enlaces químicos de manera ordenada y planificada. El término “desprotector” se refiere a eliminar el grupo protector.

[0055] La persona experta en la técnica apreciará que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus requisitos de valencia u otras razones, no pueden usarse para sustituir un grupo particular, la lista está concebida para ser leída con el conocimiento del experto de manera que incluye sólo aquellos miembros de la lista que son adecuados para sustituir al grupo en particular.

[0056] Además, los compuestos de la presente descripción pueden estar presentes en forma de solvatos, como los que incluyen como solvato agua, o solvatos farmacéuticamente aceptables, como alcoholes, en particular etanol. Un “solvato” se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto.

[0057] En ciertas modalidades, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de estos (p. ej. mezclas escalémicas) de los compuestos descritos en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de estos. Si se desea, los isómeros pueden separarse mediante métodos conocidos en la técnica, p. ej., por cromatografía líquida. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, la forma ópticamente activa, puede obtenerse mediante síntesis asimétrica o por resolución. La resolución puede lograrse, p. ej., mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, p. ej., una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés).

[0058] Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto que está compuesto de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de estos e incluye “enantiómeros”, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los “diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la

separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica (ver, p. ej., capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª. edición, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

[0059] Los compuestos descritos en la presente descripción, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden, en algunas modalidades, contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. Algunas modalidades incluyen todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémica, escalémica y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente descripción contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. De la misma manera, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos están representados en su forma quiral, se entiende que la modalidad abarca, pero no se limita a, la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica. Cuando la quiralidad no se especifica, sino que está presente, se entiende que la modalidad está dirigida a la forma enriquecida de manera diastereomérica o enantiomérica específica; o una mezcla racémica o escalémica de tales compuestos. Como se usa en la presente descripción, “mezcla escalémica” es una mezcla de estereoisómeros en una relación distinta de 1:1.

[0060] Las composiciones proporcionadas en la presente descripción que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómeros, o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptable, que pueden incluir mezclas racémicas, o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros simples o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente descripción como si todas y cada forma isomérica se enumerara específica e individualmente.

[0061] Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente descripción también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos etiquetados isotópicamente tienen estructuras descritas mediante las fórmulas dadas en la presente descripción a menos que uno o más átomos se reemplacen por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Varios compuestos etiquetados isotópicamente de la presente

descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluye ensayos de distribución de fármacos o tejido de sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de estos generalmente pueden prepararse al realizar los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más abajo al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente disponible fácilmente con un reactivo no etiquetado isotópicamente.

[0062] La descripción también incluye “análogos deuterados” de los compuestos descritos en la presente descripción, en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos pueden exhibir aumento de resistencia al metabolismo y por lo tanto ser útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de la Fórmula (I) cuando se administran a un mamífero, *p. ej.*, a un humano. Ver, *p. ej.*, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan a través de medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida en los cuales uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

[0063] Los compuestos terapéuticos sustituidos o etiquetados con deuterio de la descripción pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) beneficiosas, relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME, por sus siglas en inglés). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentar la vida media *in vivo*, requisitos de dosis reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT.

[0064] La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular prevé representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo designado específicamente como deuterio (D) pretende representar el deuterio.

[0065] Además, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente descripción, o un compuesto profármaco de este, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0066] “Composición farmacéutica” significa uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinación, formación de complejos o agregación de

cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden abarcar cualquier composición elaborada al mezclar al menos un compuesto de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0067] Como se usa en la presente descripción, “portador farmacéuticamente aceptable” incluye excipientes o agentes tales como solventes, diluyentes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y lo similar que no son perjudiciales para el compuesto descrito o el uso de estos. El uso de dichos portadores y agentes para preparar las composiciones de sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica (*ver, p. ej.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17.º Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3.ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0068] “Tratamiento” o “tratar” es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (*p. ej.*, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir el grado de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (*p. ej.*, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de síntomas clínicos (*p. ej.*, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. En algunas modalidades, el término “tratamiento” o “tratar” significa administrar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), o (IIIf) para el propósito de: (i) retrasar la aparición de una enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen o retrasando el desarrollo de esta; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de síntomas clínicos o la gravedad de estos.

[0069] “Prevención” o “prevenir” significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa los síntomas clínicos de la enfermedad o afección que no se desarrolle. Los compuestos pueden, en algunas modalidades, administrarse a un sujeto (que incluye un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

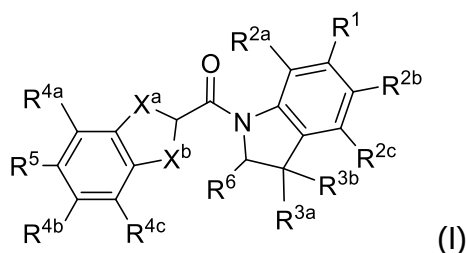
[0070] “Sujeto” se refiere a un animal, tal como un mamífero (que incluye un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles en la terapia humana y/o en aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

[0071] La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” de un compuesto descrito en la presente descripción o una sal, tautómero, estereoisómero,

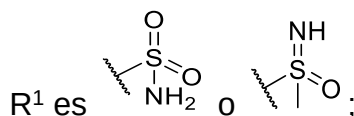
mezcla de estereoisómeros, profármaco farmacéuticamente aceptable o análogos deuterados de estos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde al inhibidor del complejo helicasa-primasa del virus del herpes. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto, y la enfermedad o afección que se trata, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la manera de administración, que puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica común.

Compuestos

[0072] En una modalidad, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -CN, haloalcoxi C_{1-6} , o -SCF₃;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ;

o R^{3a} y R^{3b} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el cicloalquilo formado a partir de R^{3a} y R^{3b} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^3 , que pueden ser iguales o diferentes;

X^a y X^b son cada uno independientemente O o CR^{7a}R^{7b};

en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

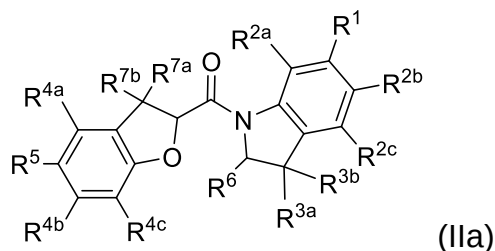
o R^{7a} y R^{7b} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el cicloalquilo C_{3-6} formado a partir de R^{7a} y R^{7b} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^7 , que pueden ser iguales o diferentes;

R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , -CN, -SCF₃ o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con Z^4 ;

R^5 es heteroarilo o arilo C_{6-10} ; en donde el arilo o heteroarilo de R^5 puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes; el heteroarilo de R^5 es heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene uno a tres heteroátomos cada uno independientemente N, O, o S;

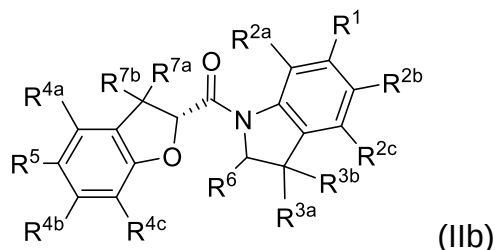
R^6 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoialquilo C_{2-8} , o cicloalquilo C_{3-6} , en donde el cicloalquilo de R^6 se sustituye opcionalmente con uno a tres Z^6 ; y cada Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , y Z^7 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

[0073] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IIa)



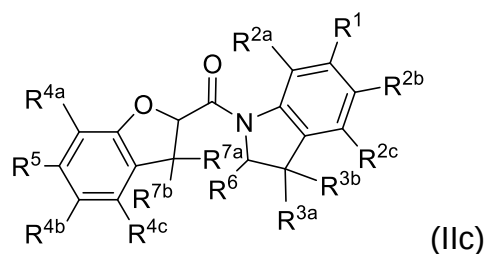
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0074] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IIb)



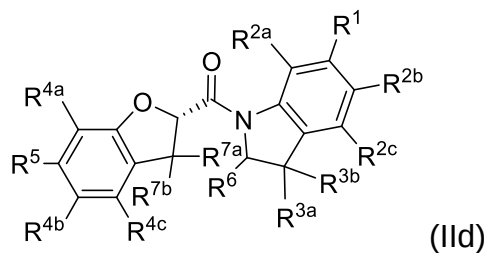
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0075] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IIc)



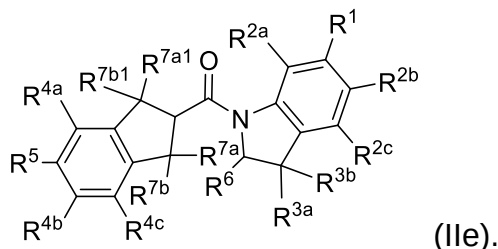
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0076] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IId)



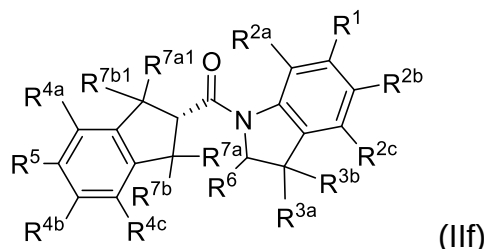
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0077] En algunas modalidades el compuesto de la Fórmula (I), es un compuesto de la Fórmula (Ile), o una sal farmacéuticamente aceptable de este



en donde R^{7a1} y R^{7b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ; o R^{7a1} y R^{7b1} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el cicloalquilo C_{3-6} formado a partir de R^{7a1} y R^{7b1} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^7 , que pueden ser iguales o diferentes.

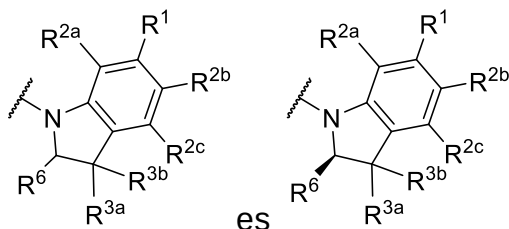
[0078] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este



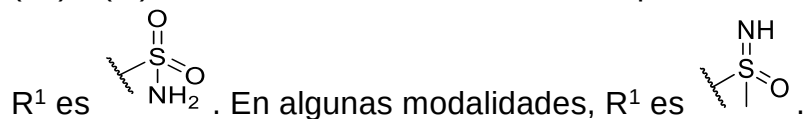
en donde R^{7a1} y R^{7b1} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ; o R^{7a1} y R^{7b1} junto con el carbono al que se unen forman cicloalquilo C_{3-6} ; en donde el cicloalquilo C_{3-6} formado a partir de R^{7a1} y R^{7b1} puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^7 , que pueden ser iguales o diferentes.

[0079] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ile) o una Fórmula (Ilf).

[0080] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde



[0081] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde



[0082] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{2a} es H. En algunas modalidades, R^{2a} es halógeno o alquilo C_{1-6} . En algunas

modalidades, R^{2a} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{2a} es F. En algunas modalidades, R^{2a} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{2a} es metilo.

[0083] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{2b} es H. En algunas modalidades, R^{2b} es halógeno o alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{2b} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{2b} es F. En algunas modalidades, R^{2b} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{2b} es metilo.

[0084] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{2c} es H. En algunas modalidades, R^{2c} es halógeno o alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{2c} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{2c} es F. En algunas modalidades, R^{2c} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{2c} es metilo.

[0085] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{3a} es H. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{3a} es metilo.

[0086] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{3b} es H. En algunas modalidades, R^{3b} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{3b} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{3b} es metilo.

[0087] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{3a} y R^{3b} junto con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-6} . En algunas modalidades, R^{3a} y R^{3b} junto con el carbono al que están unidos forman ciclopropilo.

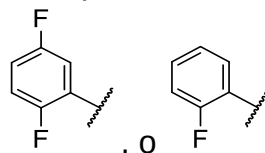
[0088] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{4a} es H. En algunas modalidades, R^{4a} es halógeno. En algunas modalidades, R^{4a} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{4a} es F.

[0089] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{4b} es H. En algunas modalidades, R^{4b} es halógeno. En algunas modalidades, R^{4b} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{4b} es F.

[0090] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{4c} es H. En algunas modalidades, R^{4c} es halógeno. En algunas modalidades, R^{4c} es F, Cl o Br. En algunas modalidades, R^{4c} es F.

[0091] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^5 es arilo C_{6-10} sustituido opcionalmente con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, cada Z^5 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres

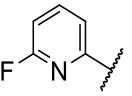
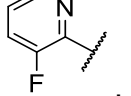
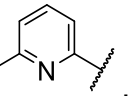
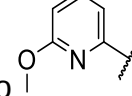
halos. En algunas modalidades, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres

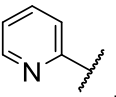


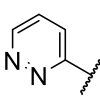
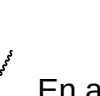
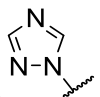
F. En algunas modalidades, R^5 es fenilo, , o .

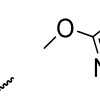
[0092] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, R^5 es heteroarilo seleccionado de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, y pirimidinilo; el heteroarilo de R^5 puede sustituirse opcionalmente con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En alguna modalidad, R^5 es piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En alguna modalidad, R^5 es diazinilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, R^5 es triazolilo o pirazolilo, en donde el triazolilo o pirazolilo se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, R^5 es tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo; el tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo de R^5 se sustituye cada uno opcionalmente con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, cada Z^5 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} . En algunas modalidades, cada Z^5 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-3} , -CN o -OCH₃. En algunas modalidades, Z^5 es F.

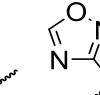
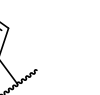
[0093] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde

R^5 es piridilo, , , , . En algunas modalidades, R^5

es piridilo. En algunas modalidades, R^5 es . En algunas modalidades, R^5 es

, , , , o . En algunas modalidades, R^5 es  o .

En algunas modalidades, R^5 es , , , , , , ,

, , , , o .

[0094] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} . En algunas

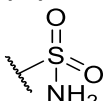
modalidades, R^{7a} es H. En algunas modalidades, R^{7a} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{7a} es metilo. En algunas modalidades, R^{7b} es H. En algunas modalidades, R^{7b} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{7b} es metilo.

[0095] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{7a1} es H. En algunas modalidades, R^{7a1} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{7a1} es metilo. En algunas modalidades, R^{7b1} es H. En algunas modalidades, R^{7b1} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^{7b1} es metilo.

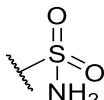
[0096] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde X^a y X^b son O.

[0097] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde R^6 es H. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^6 es $-CH_3$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halo. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, o $-CH_2Cl$. En algunas modalidades, R^6 es $-CH_3$.

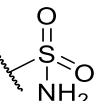
[0098] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde

R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

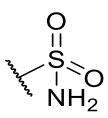
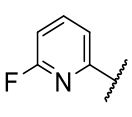
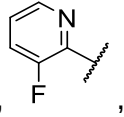
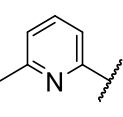
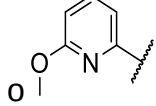
[0099] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde

R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo seleccionado de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} .

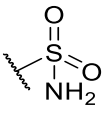
[0100] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde

R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, o $-CH_2Cl$.

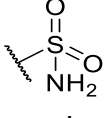
[0101] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (Ilf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el compuesto en donde

R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es piridilo, , , , , y R^6 es $-\text{CH}_3$ opcionalmente sustituido con halo de 1 a 3.

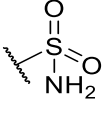
[0102] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ile), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

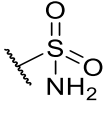
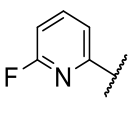
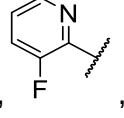
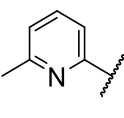
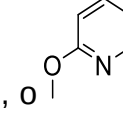
[0103] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ile), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo seleccionado de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} .

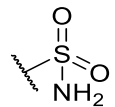
[0104] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ile), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHCl}_2$, o $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

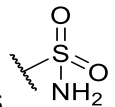
[0105] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ile),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4b} , y R^{4c} , y R^{4a} son cada uno H, R^5 es piridilo, , , , , y R^6 es $-\text{CH}_3$ opcionalmente sustituido con halo de 1 a 3.

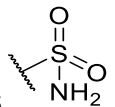
[0106] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIf), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

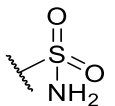
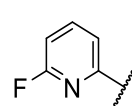
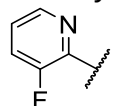
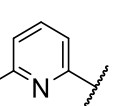
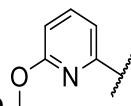
[0107] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIf), o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o halógeno, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es heteroarilo seleccionado de tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} .

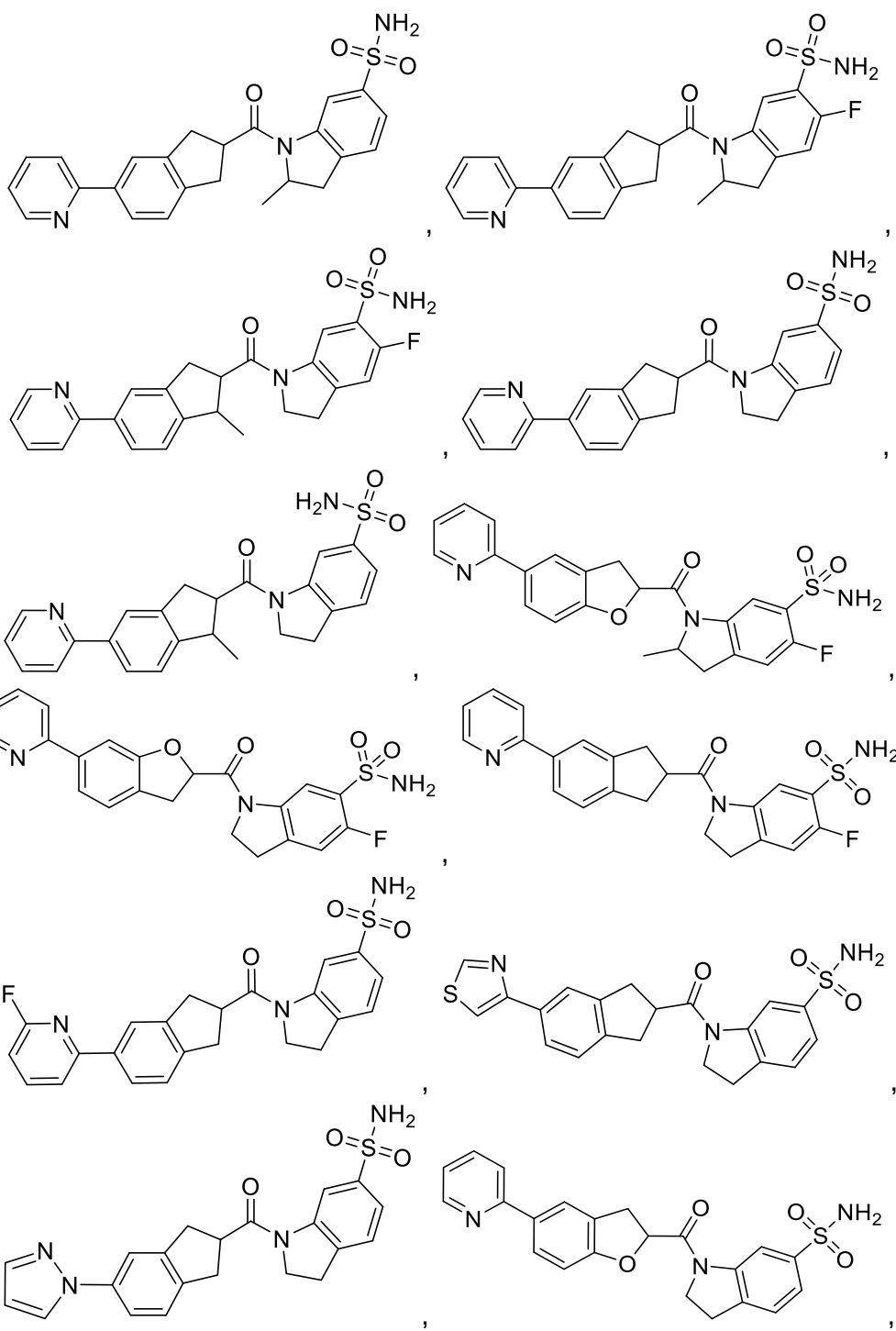
[0108] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIf), o

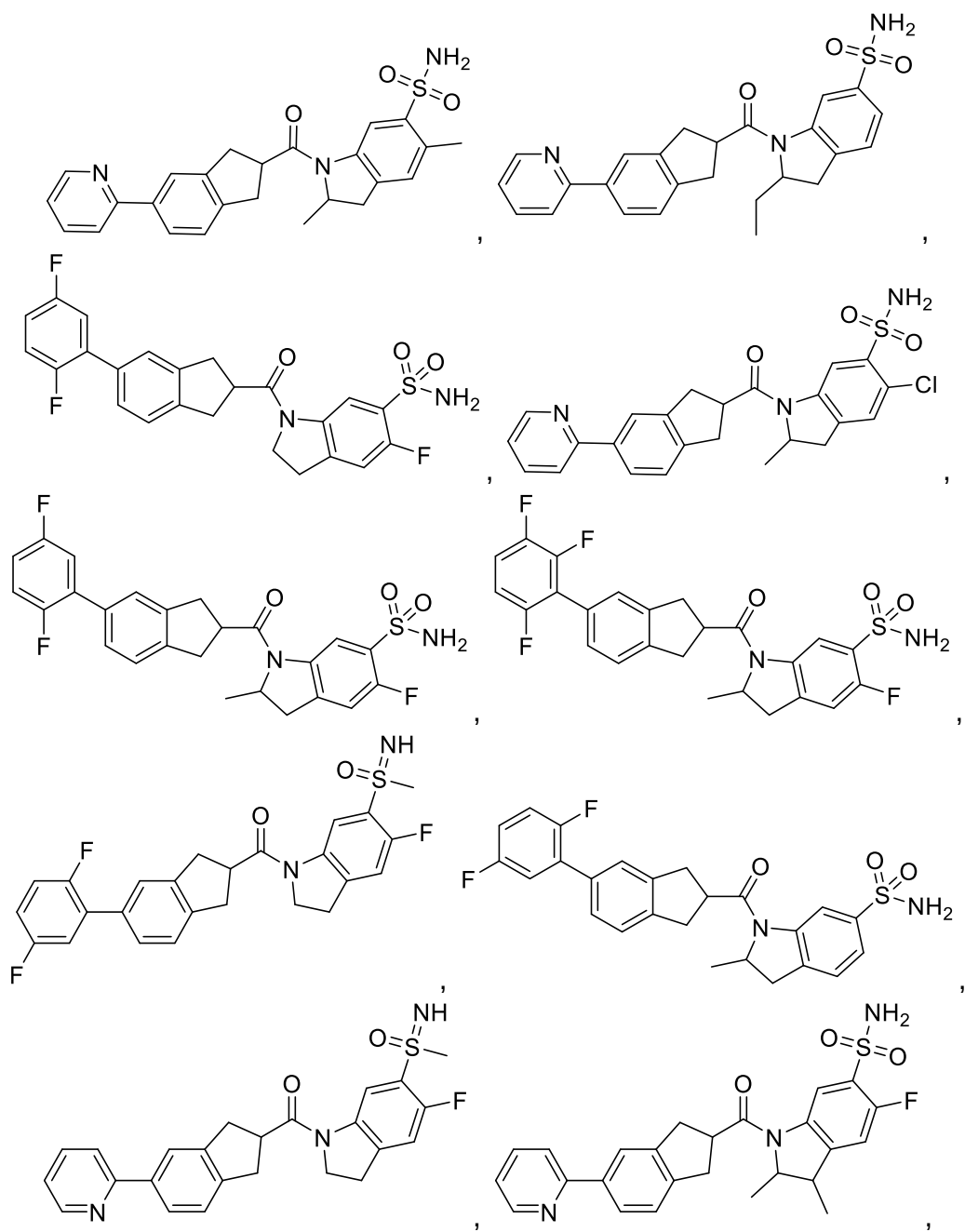
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es piridilo opcionalmente sustituido con uno a tres Z^5 , que pueden ser iguales o diferentes, y R^6 es $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CHCl_2$, o $-CH_2Cl$.

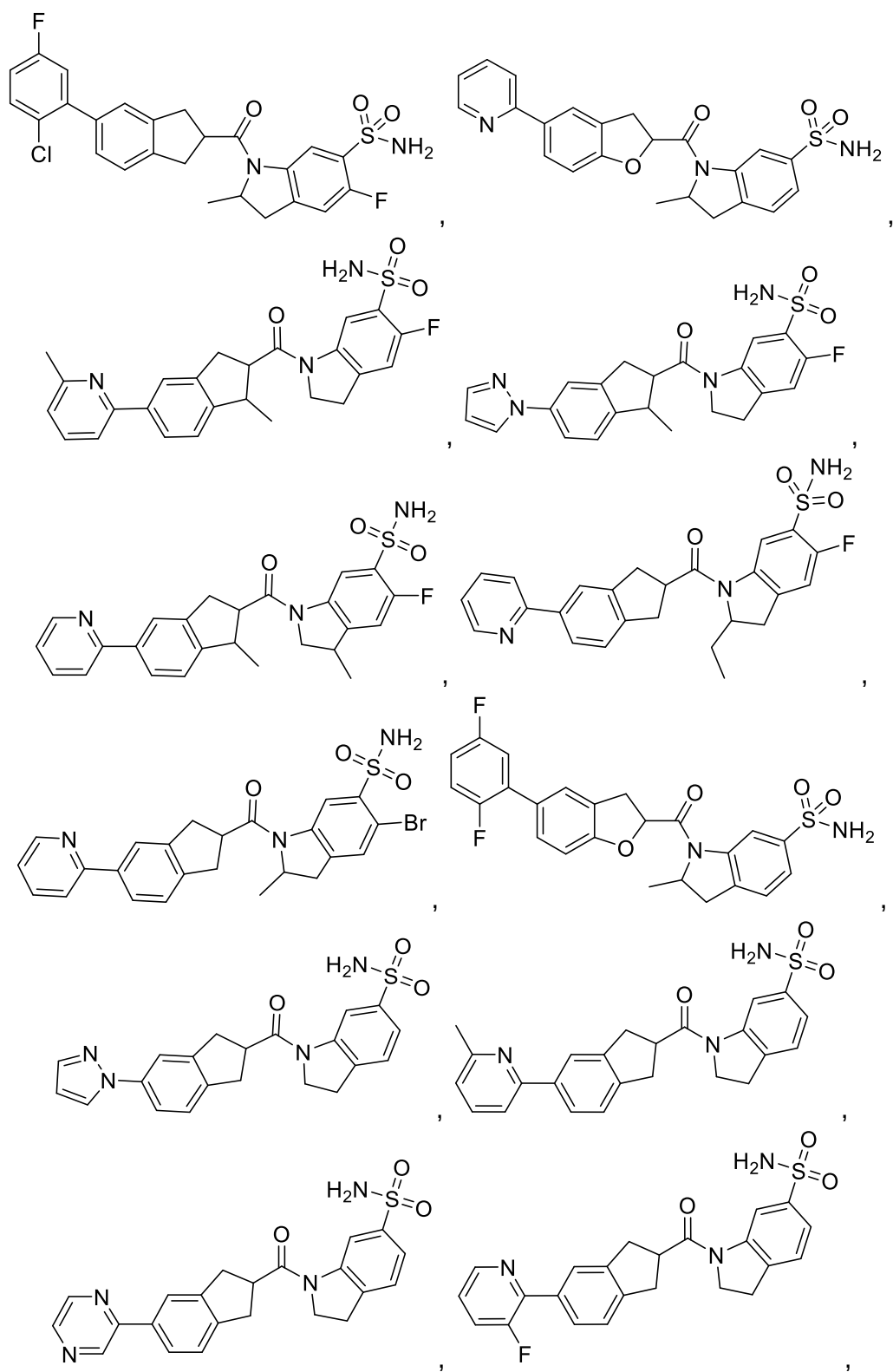
[0109] En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIf), o

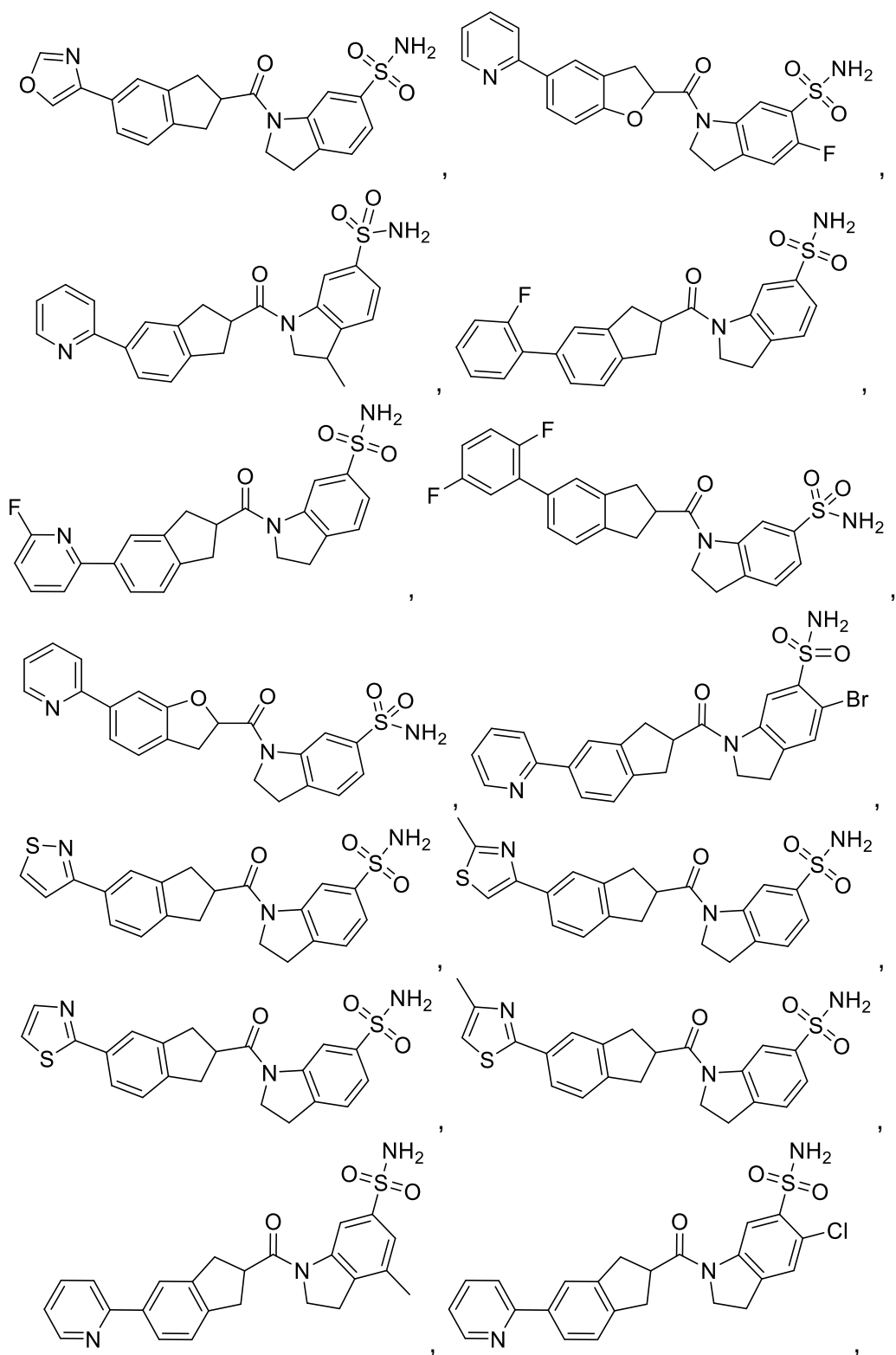
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es , R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} son cada uno independientemente H o F, R^{3a} y R^{3b} son cada uno H, R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} son cada uno H, R^5 es piridilo, , , , o , y R^6 es $-CH_3$ opcionalmente sustituido con halo de 1 a 3.

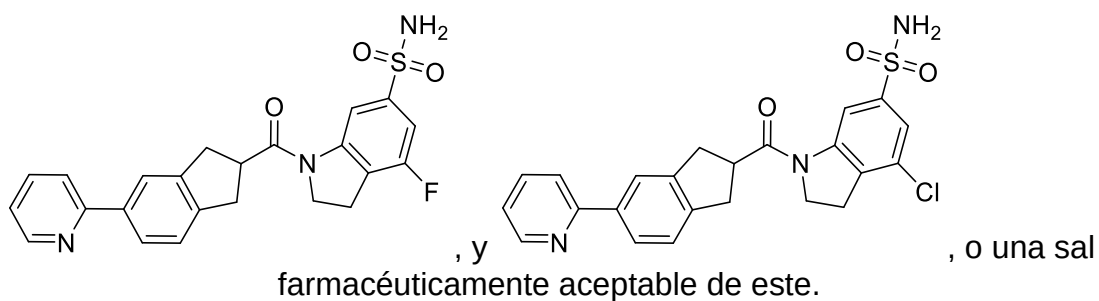
[0110] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de



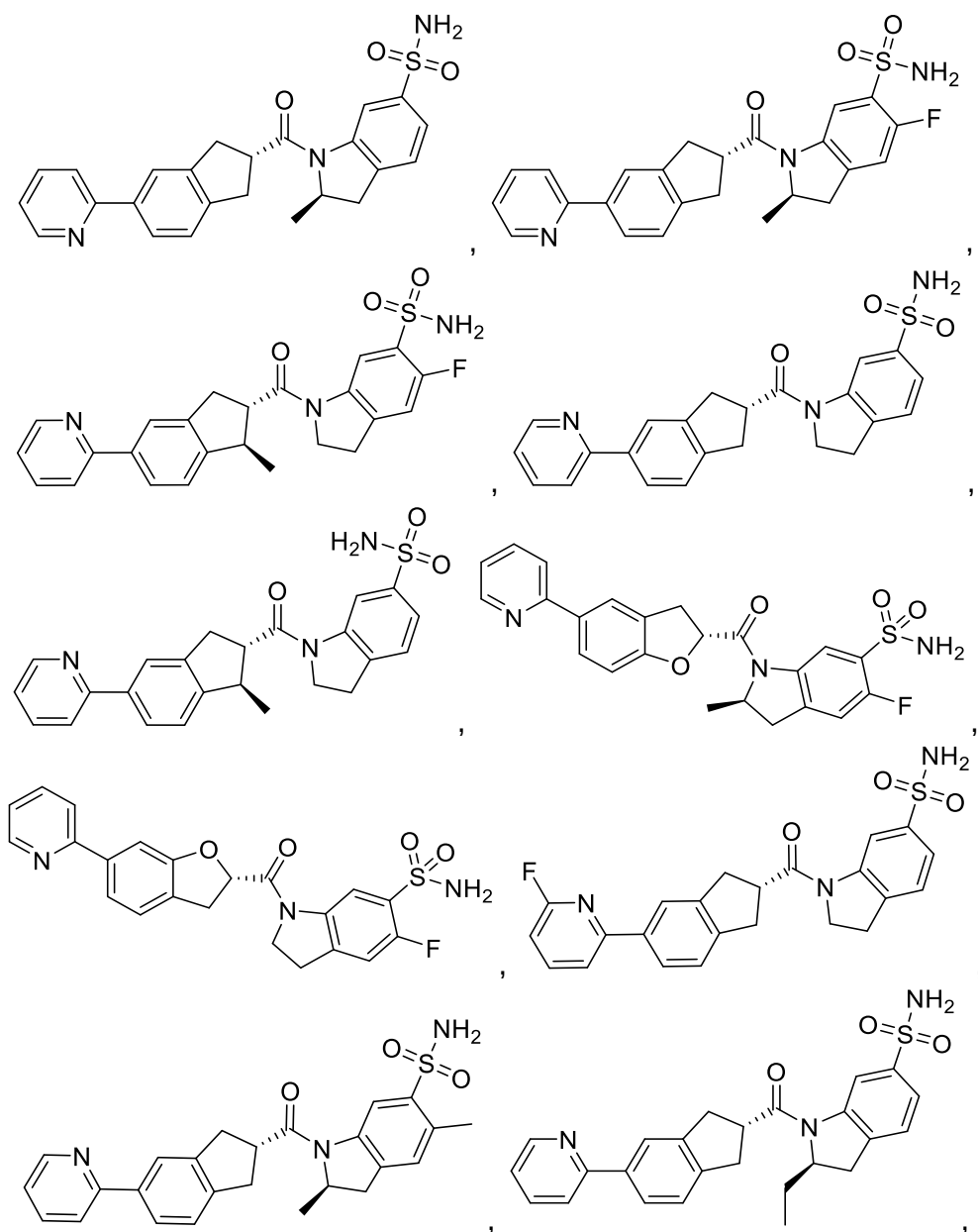


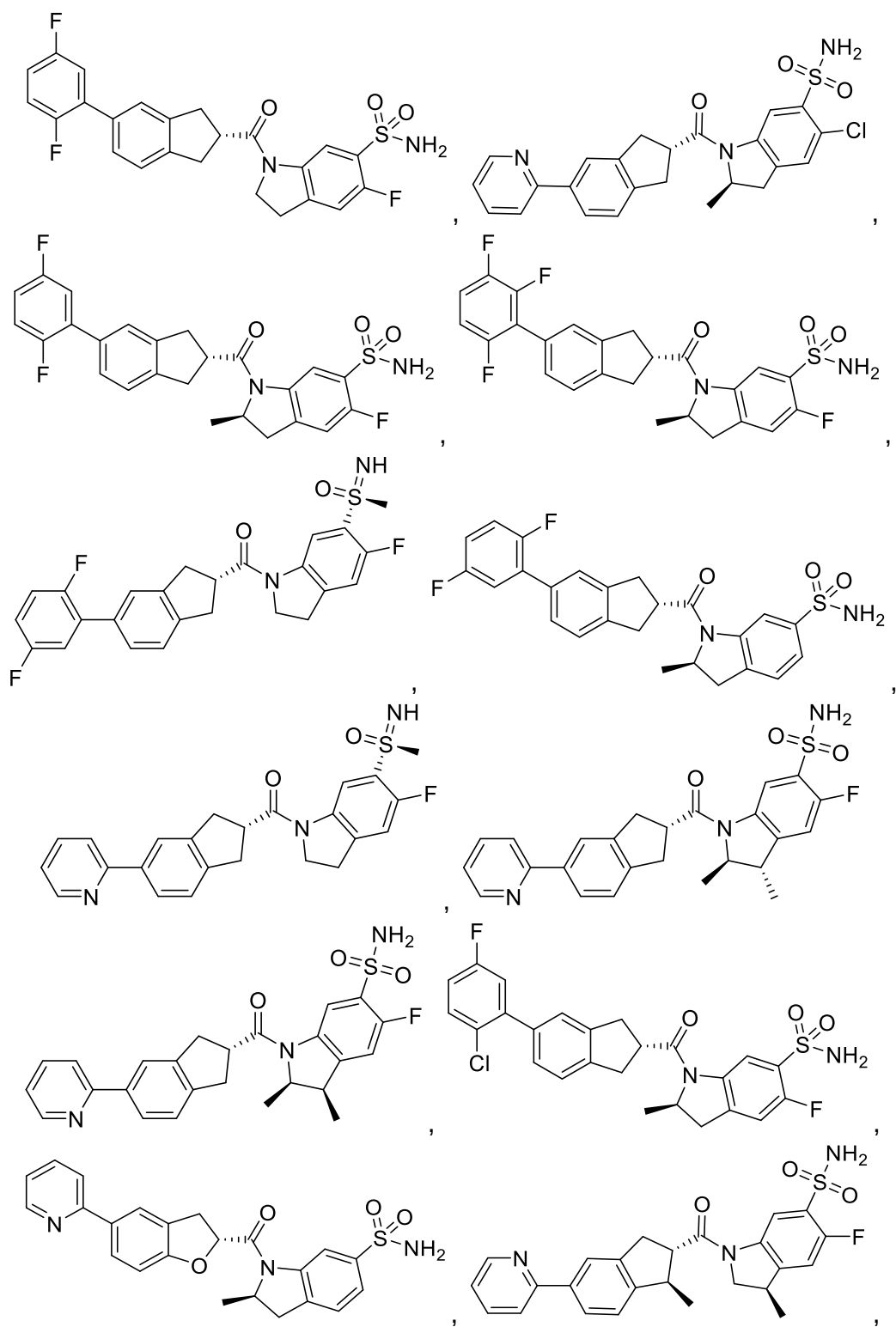


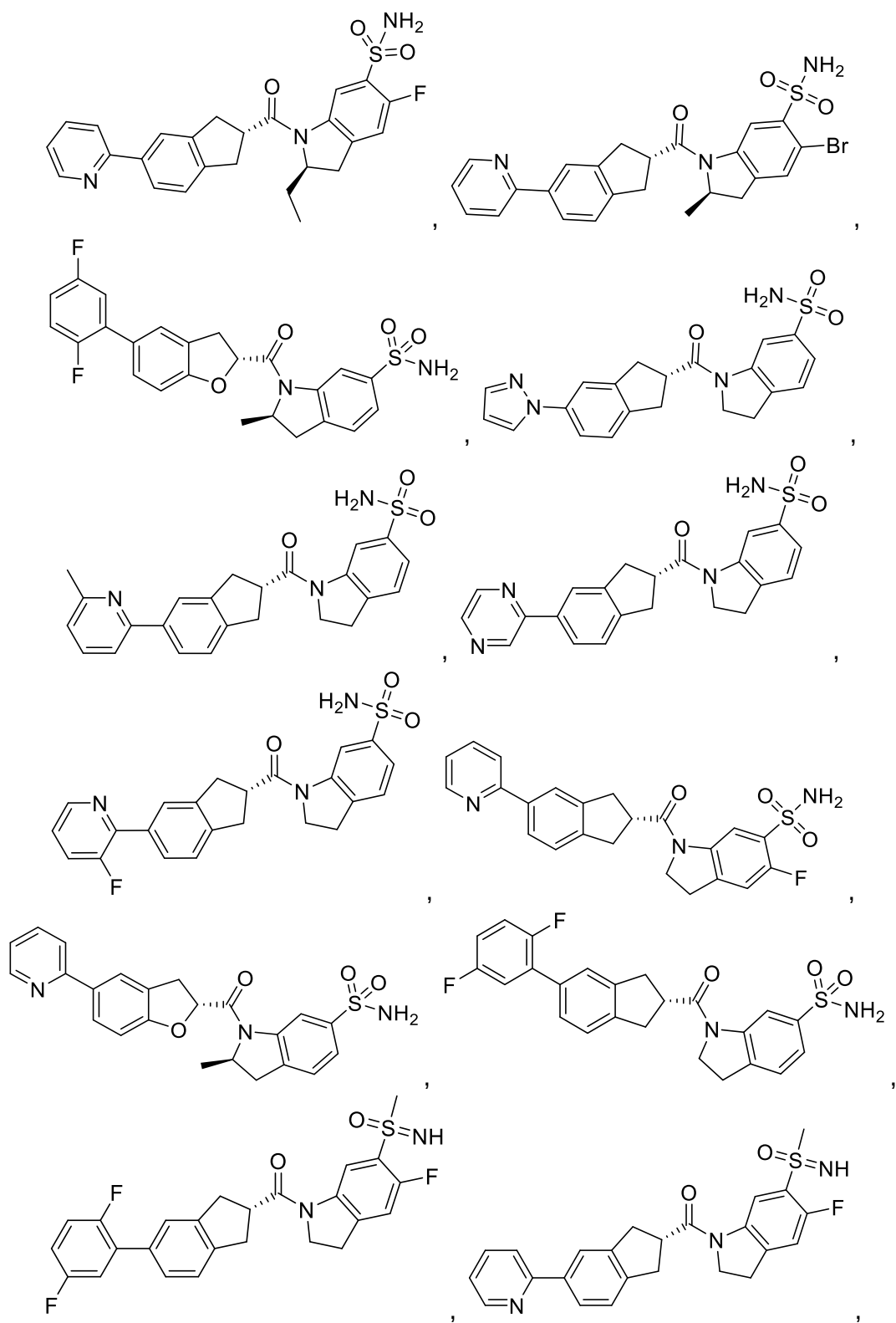


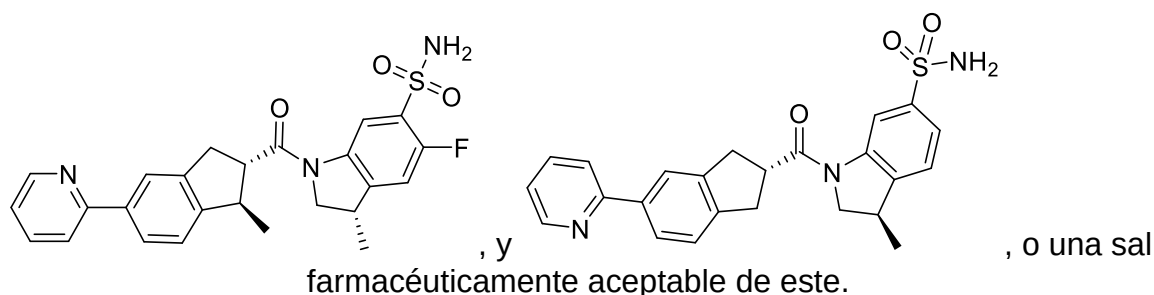


[0111] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de









[0112] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una mezcla racémica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una mezcla racémica que comprende el compuesto descrito en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una mezcla escalémica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una mezcla escalémica que comprende el compuesto descrito en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0113] Un experto en la técnica es consciente de que cada una y todas las modalidades de un grupo (p. ej., R^1) descritas en la presente descripción pueden combinarse con cualquier otra modalidad de cada uno de los grupos restantes (p. ej., R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , etc.) para generar un compuesto completo de la Fórmula (I), o cualquier Fórmula descrita en la presente descripción o una sal, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o tautómero farmacéuticamente aceptable de este, cada uno de los cuales se considera dentro del ámbito de la presente descripción.

Composiciones y kits

[0114] Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden ser el único ingrediente activo o uno de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, que incluyen una solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica. Ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17.^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3.^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0115] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile),

o (If)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

[0116] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción comprenden además uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro; uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva del uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan de antagonistas del receptor 2 del complemento; moduladores del receptor de quimiocina de antígeno Duffy; moduladores de la glicoproteína de envoltura GP350; agonistas del receptor de glucocorticoide; inhibidores de helicasa; inhibidor del complejo helicasa-primasa; inhibidores de proteína gp160 del VIH; inhibidores de proteína gp41 del VIH; inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1; moduladores de antígeno A-2 alfa de HLA de clase I; moduladores de antígeno A-24 alfa de HLA de clase I; moduladores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; moduladores de la glicoproteína H de citomegalovirus humano; inhibidores de la glicoproteína de citomegalovirus humano; moduladores de glicoproteína L de citomegalovirus humano; agonistas de inmunoglobulina G; ligandos de interferón alfa 2; antagonistas del receptor del interferón gama; moduladores de la proteína 1 de membrana latente; moduladores de la proteína 2 de membrana latente; estimuladores de la proteína 2 de membrana latente; agonistas del receptor de progesterona; moduladores de la proteína secretada BARTF1; moduladores de la serina treonina proteína quinasa UL97; estimuladores CD8 de glicoproteína de superficie de células T; inhibidores de la timidina quinasa; moduladores de la proteína ICP4 de transcripción de acción en trans; inhibidores de la transferasa; inhibidores génicos no especificados; inhibidores de adenosilhomocisteinasa; inhibidores de Basigina; moduladores de la Basigina; moduladores de quimiocina CCR5; agonistas de CD4; moduladores de CD4; agonistas de CD89; moduladores de fosfoproteína de matriz inferior de CMV 65kDa; moduladores de endonucleasa Cas9 asociada a CRISPR; inhibidores de quinasa dependiente de ciclina; inhibidores de quinasa dependiente de ciclina; inhibidores de quinasa-9 dependiente de ciclina; inhibidores de ADN polimerasa; inhibidores de ADN primasa; moduladores de endonucleasa; inhibidores del antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr; moduladores del antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr; estimuladores del antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr; inhibidores de ácido graso sintasa; estimuladores de la glicoproteína B de envoltura del virus del herpes; inhibidores de la glicoproteína D de envoltura del virus del herpes; moduladores de la glicoproteína D de envoltura del virus del herpes; inhibidores de proteína gp120 del VIH; moduladores de antígeno A-11 alfa de HLA de clase I; inhibidores de Hsp 90; inhibidores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; moduladores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; inhibidores de la glicoproteína de citomegalovirus humano; inhibidores de hialuronidasa; agonistas de inmunoglobulina; ligandos de interferón alfa 1; ligandos de interferón alfa 2; inhibidores de

ligandos de interferón alfa; moduladores del ligando de interferón alfa; ligandos de interferón beta; inhibidores de proteínas terminasas grandes; inhibidores del gen LAT; moduladores de la sirtuina desacetilasa dependiente de NAD; antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; moduladores del ligando NKG2D; inhibidores de la nucleotidiltransferasa; inhibidores de la proteína Jumonji; estimuladores de la ribonucleasa; inhibidores de la serina treonina proteína quinasa UL97; inhibidores de syntaxina-5; moduladores de la proteína TAT; estimuladores CD8 de glicoproteína de superficie de células T; agonistas de TLR-4; e inhibidores de la ribonucleótido reductasa viral. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan de famciclovir, aciclovir y valaciclovir.

[0117] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0118] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, o como un inhalante.

[0119] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, mediante inyección. Las formas en las que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden incorporarse para su administración mediante inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuate, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. En algunas modalidades, los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran mediante inyección subcutánea.

[0120] Las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa u acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en la presente descripción. La preparación inyectable estéril puede ser además una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede usarse cualquier aceite fijo blando, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse de la misma manera en la preparación de inyectables.

[0121] En algunas modalidades, la preparación inyectable estéril aquí descrita en la presente descripción también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril

preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como una solución en 1,3-butano-diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede usarse cualquier aceite fijo blando, que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden usarse de la misma manera en la preparación de inyectables.

[0122] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En ciertas modalidades, la suspensión es una microsuspensión. En ciertas modalidades, la suspensión es una nanosuspensión.

[0123] En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (p. ej., intramuscular (IM) y la administración subcutánea (SC) incluyen uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de estos. Los ejemplos de excipientes adecuados son conocidos por las personas expertas en la técnica de formulación parenteral y pueden encontrarse, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6.^a edición 2009. Los ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (p. ej., una formulación SC o IM) incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas modalidades, los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción se administran con implantes.

[0124] La administración oral puede ser otra vía para la administración de los compuestos proporcionados en la presente descripción o las sales farmacéuticamente aceptables de estos. La administración puede ser mediante, por ejemplo, cápsulas o tabletas con recubrimiento entérico. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto proporcionado en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables, el ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) se diluye usualmente mediante un excipiente y/o se encierra dentro de tal portador que puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede estar en la forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0125] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes; o cualquier combinación de estos.

[0126] Las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo (tal como un compuesto proporcionado en la presente descripción) después de la administración al sujeto mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios revestidos con polímeros o formulaciones de matriz polimérica de fármacos. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes de los EE. UU. núms. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente descripción emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos proporcionados en la presente descripción en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica. Ver, p. ej., las patentes de los EE. UU. núms. 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para un suministro continuo, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

[0127] Para preparar composiciones sólidas, tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo puede estar disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0128] Las tabletas o píldoras de los compuestos proporcionados en la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden revestirse o de cualquier otra manera, componerse para proporcionar una forma de dosis que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para protegerlas de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir un componente de dosis interior y uno de dosis exterior, el último en forma de una envoltura por encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interior pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de

materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0129] Las composiciones farmacéuticas para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de estos y polvos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como los descritos anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para obtener un efecto local o sistémico. En otras modalidades, las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una mascarilla facial tipo tienda o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente, por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

[0130] En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan kits que comprenden un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf)), o una sal, estereoisómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y un envase adecuado. En algunas modalidades, el kit comprende además instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción (es decir, un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf)), o una sal, estereoisómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables de este, y una etiqueta e/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, que incluyen las enfermedades o afecciones, descritas en la presente descripción.

[0131] En algunas modalidades, los kits comprenden, además, uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos; uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0132] En una modalidad, en la presente descripción se proporcionan artículos de fabricación que comprenden un compuesto descrito en la presente descripción o sales, isómero o una mezcla de estos farmacéuticamente aceptables en un recipiente adecuado. En algunas modalidades, el recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada o bolsa intravenosa.

Método

[0133] Los métodos proporcionados en la presente descripción pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. “*In vivo*” significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos proporcionados en la presente descripción pueden usarse terapéuticamente en un individuo. “*Ex vivo*” significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones de células *ex vivo* incluyen cultivos de células *in vitro* y las muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o de tejidos obtenidas de individuos. Estas muestras pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la industria. Las muestras de fluido biológico de ejemplo incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Las muestras de tejido

ilustrativas incluyen tumores y biopsias de estos. En este contexto, la presente descripción puede usarse para una variedad de propósitos, que incluyen propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la presente descripción puede usarse *ex vivo* para determinar el cronograma óptimo y/o la dosis de administración de un inhibidor de compuesto como se describe en la presente descripción para un tipo de célula, individuo, y otros parámetros determinados. La información extraída de dicho uso puede usarse para fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para tratamiento *in vivo*. Otros usos de *ex vivo* para los que la presente descripción puede adaptarse se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse aún más para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Estas propiedades pueden analizarse mediante el uso de métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

[0134] En una modalidad, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una infección por el virus del herpes en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente descripción.

[0135] En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente descripción comprenden además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno, dos, tres, o cuatro agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0136] La descripción se relaciona además con el uso de compuestos descritos en la presente descripción para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o afecciones a través la inhibición el complejo helicasa-primasa del virus del herpes por dichos compuestos. Además, la presente descripción se relaciona usando dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección asociada al virus del herpes a través de la inhibición del complejo helicasa-primasa del virus del herpes por dichos compuestos. En algunas modalidades, la enfermedad o afección asociada al virus del herpes se alivia mediante la inhibición del complejo helicasa-primasa del virus del herpes. En algunas modalidades, la presente descripción se relaciona con el uso de los compuestos descritos en la presente descripción para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección asociada a HSV-1 o HSV-2 a través de la inhibición del complejo helicasa-primasa por dichos compuestos.

[0137] Los medicamentos como se denominan en la presente descripción pueden prepararse mediante procesos convencionales, que incluyen la combinación de un compuesto de acuerdo con la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0138] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método de inhibición del complejo helicasa-primasa del virus del herpes que comprende administrar a un paciente que lo necesita (*p. ej.*, un paciente que tiene una enfermedad o afección asociada al virus del herpes) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), o (IIf), o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0139] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para inhibir el complejo helicasa-primasa de HSV-1 o HSV-2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita (*p. ej.*, un paciente que tiene una enfermedad o afección asociada a HSV-1 o HSV-2) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para inhibir el complejo helicasa-primasa de HSV-1 o HSV-2 que comprende administrar a un paciente que lo necesita (*p. ej.*, un paciente que tiene una enfermedad o afección asociada a HSV-1 o HSV-2) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0140] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para reducir la proliferación de virus que comprende poner en contacto el virus con un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e inhibir el complejo helicasa-primasa en el virus. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para reducir la proliferación de virus del herpes que comprende poner en contacto el virus con un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e inhibir el complejo helicasa-primasa en el virus. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para reducir la proliferación de HSV-1 o HSV-2 que comprende poner en contacto el virus con un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e inhibir el complejo helicasa-primasa en el virus.

[0141] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar un trastorno inducido, exacerbado o acelerado por el virus del herpes, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona un método para tratar un trastorno inducido, exacerbado o acelerado por HSV-1 o HSV-2, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita. En algunas modalidades, el trastorno es herpes genital,

herpes labial, queratitis por HSV, encefalitis por HSV o HSV diseminado. En algunas modalidades, el trastorno es herpes genital.

[0142] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada seis meses. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el tratamiento de una infección viral causada por el virus del herpes. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el tratamiento de una infección viral causada por HSV-1 o HSV-2.

[0143] En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para prevenir/tratar una infección viral. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para prevenir/tratar una infección viral causada por el virus del herpes. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento para prevenir/tratar una infección viral causada por HSV-1 o HSV-2.

[0144] En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en terapia. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporciona el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en un método para tratar una infección viral causada por HSV-1 o HSV-2.

Administración

[0145] Los compuestos de la presente descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos (también denominados en la presente descripción ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía adecuada para la afección que se tratará. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y lo similar. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, es que están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis orales.

[0146] Un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede administrar a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación efectivo durante un período de tiempo o duración deseados, tal como al menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos

aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas modalidades, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en un horario diario o intermitente durante la duración de la vida del individuo.

[0147] El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como una cantidad en miligramos de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas modalidades, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser adecuados. En otras modalidades, una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg puede ser adecuada. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan dosis entre sujetos de tamaño muy diferente, tal como ocurre cuando se usa el fármaco tanto en humanos niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

[0148] La dosificación también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, administrado por dosis. La dosis o la frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ajustarse en el transcurso del tratamiento, basada en el criterio del médico que la administra.

[0149] Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, pueden administrarse a un individuo (*p. ej.*, un ser humano) en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, o una vez cada seis meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez a la semana. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al mes. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada dos meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada tres meses. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez cada seis meses.

[0150] Los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, tal como mediante administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden incluir de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, incluye de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg por día, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día, o de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg por día.

[0151] Un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosis del compuesto de la presente descripción (p. ej., de 1 mg a 1000 mg del compuesto). Las cantidades terapéuticamente efectivas pueden incluir de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, tal como de aproximadamente 50 mg por dosis a aproximadamente 500 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 100 mg por dosis a aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a aproximadamente 300 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,01 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 0,1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 100 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 10 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 1 mg por dosis a aproximadamente 1000 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, son aproximadamente 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, o 300 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o sales farmacéuticamente aceptables de este, son aproximadamente 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, o aproximadamente 1000 mg por dosis.

[0152] En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable

aproximadamente 700 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 750 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 800 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 850 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 900 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 950 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 1000 mg. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 1050 mg. Cuando se administra oralmente, la dosificación semanal total para un sujeto humano puede ser entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg/semana, entre aproximadamente 10-500 mg/semana, entre aproximadamente 50-300 mg/semana, entre aproximadamente 75-200 mg/semana, entre aproximadamente 100-150 mg/semana. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mg/semana administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 100 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 150 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 200 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 250 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 300 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 350 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc),

(IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 400 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 450 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 500 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 600 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 700 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 800 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 900 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 1000 mg administrados en una dosis única.

[0154] Cuando se administra por vía oral, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser entre aproximadamente 500 mg y 1000 mg/mes, entre aproximadamente 600-900 mg/mes, o entre aproximadamente 700-800 mg/mes. En algunas modalidades, la dosificación semanal total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 mg/semana administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 500 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano puede ser aproximadamente 550 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 600 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (II f), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 650 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto

de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 700 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 750 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 800 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 850 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 900 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 950 mg administrados en una dosis única. En algunas modalidades, la dosificación mensual total para un sujeto humano de un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser de aproximadamente 1000 mg administrados en una dosis única.

[0155] Una dosis única puede administrarse por hora, diariamente, semanalmente o mensualmente. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. Una dosis única también puede administrarse una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas modalidades, una dosis única puede administrarse una vez a la semana. Una dosis única también puede administrarse una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra dos veces al día en un método descrito en la presente descripción.

[0156] En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al día en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez a la semana en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra una vez al mes en un método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra cada dos meses en un método descrito en la presente

[0158] En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 500 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 550 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 600 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral

en una dosis única de aproximadamente 650 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 700 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 750 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 800 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 850 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 900 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 950 mg una vez al mes. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral en una dosis única de aproximadamente 1000 mg una vez al mes.

[0159]La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se determinará según las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día, una vez a la semana, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, o una vez cada seis meses. La administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, continúa mientras sea necesario para tratar la infección por virus del herpes, que incluye una infección por HSV-1 y HSV-2, o cualquier otra indicación descrita en la presente descripción. Por ejemplo, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse a un humano que padece de una infección por virus del herpes, que incluye una infección por HSV-1 y HSV-2, en toda la duración de la vida humana.

[0160]La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seguido de un período de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada dos días, o tres veces por semana. Nuevamente a manera de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días, durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un período posterior (p. ej., de 1 a 14 días), durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los períodos de administración alternados del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, seguidos de la no

administración del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden repetirse según sea clínicamente necesario para tratar al paciente.

[0161] Los compuestos de la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, o las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptable de estos, puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente, el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son muy conocidos para infecciones por virus del herpes, que incluyen una infección por HSV-1 y HSV-2. En algunas modalidades, los ciclos de tratamiento se alternan frecuentemente con periodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre los ciclos. En otras modalidades, los ciclos de tratamiento también pueden ser continuos.

[0162] La dosificación efectiva del ingrediente activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección que se está tratando. Un experto en la técnica puede determinarse la dosis fácilmente.

Combinaciones

[0163] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf), proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente antiviral. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

[0164] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente descripción tienen un compuesto de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), o (IIf) proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente antiviral. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

[0165] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, *p. ej.*, inhibidores de ADN polimerasa tales como brincidofovir; inhibidores de la proteína Jumonji tales como, ML-324, dimetiloxaloliglicina; moduladores del ligando de interferón alfa 2, tales como interferón alfa-2b, Alpharekin®, interferón humano alfa-

2b recombinante de seguimiento biológico, Herpferon®, Anterferon®; antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico tales como RPI-MN; terapias de células T específicas de virus, tales como terapia de células T específicas de un solo virus (VST) existente, ALVR-108, TI1 de células T específicas de múltiples virus; otros fármacos para el tratamiento de la infección por virus del herpes tal como, BOR-15001L7, lidocaína, Briostastina-23; o cualquier combinación de estos.

[0166] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., anticuerpos de glicoproteína D de envoltura antiviral del herpes tales como m27f; agonistas del receptor de progesterona tales como levonorgestrel; o inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 tales como tenofovir; o cualquier combinación de estos.

[0167] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de endonucleasa tales como meganucleasas; antagonistas del ligando de interferón alfa/receptor de interferón gama tales como Anaferon® o cualquier combinación de estos.

[0168] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de quimiocina CCR5; inhibidores de ADN polimerasa; inhibidores de ADN primasa; inhibidores de ácido graso sintasa; agonistas del receptor de glucocorticoide; inhibidores de helicasa; inhibidores de la glicoproteína D de envoltura del virus del herpes; inhibidores de Hsp 90; inhibidores de la glicoproteína de citomegalovirus humano; inhibidores de hialuronidasa; ligandos de interferón alfa 1; ligandos de interferón alfa 2; ligandos de interferón beta; estimuladores CD8 de glicoproteína de superficie de células T; o inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, o cualquier combinación de estos.

[0169] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores del complejo primasa-helicasa de ADN tales como, amenamevir, pritelivir, IM-250; inhibidores de ADN polimerasa, tales como famciclovir, penciclovir, valaciclovir, aciclovir, foscarnet sódico; moduladores de la quimiocina CCR5/inhibidores de la glicoproteína de citomegalovirus humano tales como MB-66; inhibidores de Hsp 90 tales como BJ-B11; agonistas del receptor de glucocorticoides tales como hidrocortisona; moduladores del ligando de interferón alfa 1 tales como interferón alfa 1b, interferón alfa 1b humano recombinante; moduladores del ligando de interferón alfa 2 tales como interferón alfa-2b humano recombinante, KW-045; moduladores del ligando de interferón beta tales como interferón beta-1a (RebiSmart™); anticuerpos de glicoproteína D de envoltura anti-HSV tales como UB-621; estimuladores CD8 de glicoproteína de superficie de células T tales como péptidos inmunogénicos, inhibidores de ácido graso sintasa tales como TVB-2640; anticuerpos monoclonales de virus de antihierpes simple tales como HDIT-101; u otros fármacos para el tratamiento de la infección por el virus del herpes simple tales como idoxuridina, BTL-TML-HSV, docosanol, MAR-8644, MAR-8658, NV-HV-101, PRL-01, HN-0037; o cualquier combinación de estos.

[0170] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, inhibidores de hialuronidasa tales como, astodimer (SPL-7013); vacunas contra HSV vivas atenuadas tales como RVx-101 HSV-1; vacuna contra HSV viva atenuada con deleciones en UL20 y UL53 tales como, VC2; vacuna contra HSV

viva atenuada mutada en la región codificante de R2 de UL37 tal como, R2; o vacuna trivalente de la subunidad de HSV-2 (que contiene gC2, gD2, gE2) tal como, vacuna trivalente de HSV-2; o cualquier combinación de estos.

[0171] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacunas recombinantes vivas atenuadas tales como AuroVax; vacuna de replicación defectuosa de HSV-2 con UL5 y UL29 eliminado, tal como HSV-529; vacuna de ARNm dirigida contra la enfermedad HSV-2 tal como ARNm-1608; o cualquier combinación de estos.

[0172] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, agonistas de CD4; agonistas de CD89; moduladores del receptor de quimiocina de antígeno Duffy; inhibidores de la glicoproteína D de envoltura del virus del herpes; inhibidores de proteína gp120 del VIH; inhibidores de proteína gp160 del VIH; inhibidores de proteína gp41 del VIH; agonistas de inmunoglobulina G; antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; moduladores de la proteína TAT; estimuladores CD8 de glicoproteína de superficie de células T; o agonista de TLR-4; o cualquier combinación de estos.

[0173] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico tales como, RPI-78M; anticuerpos monoclonales de virus de antiherpes simple tales como HDIT-101; anticuerpos de glicoproteína D de envoltura anti-virus del herpes tales como UB-621; agonistas de TLR-4, tales como vacunas IDC-G103; vacunas contra HSV-1 y HSV-2 inactivadas, tales como Vitaherpavac®; vacunas contra HSV-1 y HSV-2 inactivadas, tales como la vacuna Theravax-HSV-2, vacuna contra el virus del herpes inactivado con formalina (FI-HSV2); o vacuna de subunidades basadas en células T RBT-26; vacunas de ADN, tales como, vacuna del vector pDNA/rVSV; u otros fármacos para el tratamiento de HSV-2 tal como EBT-105, Alloferon™; o cualquier combinación de estos.

[0174] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de la proteína gp120/gp160/gp41 del VIH tales como griffithsin; inhibidores de hialuronidasa tal como astodrímero (SPL-7013). vacuna de glicoproteína de superficie de células T CD8/agonista de CD4, tal como GENO-2; moduladores de proteína TAT, tales como vacunas HerpesVaxTat®; agonista de CD89/modulador del receptor de quimiocina del antígeno Duffy/agonista de inmunoglobulina G tal como, vacuna de refuerzo de glicoproteína D + glicoproteína D encapsulada en liposomas; o vacunas tales como vacuna Profavax-HSV-2; vacuna ARNm de HSV-2; vacuna ADN de glicoproteína D; o cualquier combinación de estos.

[0175] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacunas de ADN tales como vacuna contra HSV-2 Admedus, vacunas de ARN tales como, GSK-4108771A; vacunas de virus vivas atenuadas tales como EXD-12; vacunas virales vivas atenuadas basadas en delta-gD2; vacunas tal como, vacuna adyuvada contra el HSV-2 basada en la nanoemulsión intranasal NE-gD2; u otros fármacos para el tratamiento de HSV-2 tal como EBT-105, Alloferon™; o cualquier combinación de estos.

[0176] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., péptidos antimicrobianos; moduladores de CD4; moduladores de endonucleasa

Cas9 asociada a CRISPR; inhibidores de quinasa-9 dependiente de ciclina; inhibidores de ADN polimerasa; antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico; moduladores de la proteína TAT; inhibidores de la timidina quinasa; o inhibidores de proteínas de la envoltura viral; o cualquier combinación de estos.

[0177] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa/inhibidores de timidina quinasa tales como aciclovir; moduladores de endonucleasa Cas9 asociada a CRISPR tales como EBT-104; antagonistas del receptor de acetilcolina nicotínico tales como RPI-78M; inhibidores de quinasa-9 dependiente de ciclina tales como FIT-039; otros fármacos para el tratamiento de HSV-1 tales como ZEP-3Na, MXB-009; vacuna peptídica moduladora de CD4, tal como CEL-1000; vacunas tales como vacunas contra HSV-1 y HSV-2 inactivadas, tales como Vitaherpavac® (vacuna antiherpes); vacunas contra HSV-1 y HSV-2 inactivadas *in vivo*, tales como la vacuna Theravax-HSV-1; o inhibidores de proteína de envoltura viral tales como MXB-005; o una combinación de estos.

[0178] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de proteína TAT tales como la vacuna HerpesVaxT®; o vacunas tales como la vacuna Profavax-HSV-1; o una combinación de estos.

[0179] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacunas de virus vivas atenuadas tales como, EXD-12; o vacunas virales basadas en delta-gD2 atenuadas viva; o una combinación de estos.

[0180] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa; inhibidores de la glicoproteína D de envoltura del virus del herpes; o ligando de interferón alfa 2; o una combinación de estos.

[0181] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como, famciclovir, penciclovir; moduladores del ligando de interferón alfa 2 tales como Yallaferon®; anticuerpos de glicoproteína D de envoltura anti-virus del herpes tales como UB-621; u otros fármacos para el tratamiento de herpes genital tales como interferón gamma, Alloferon™, ZEP-3Na; o una combinación de estos.

[0182] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacunas tales como la vacuna con adyuvante basada en NE de nanoemulsión intranasal de NE-gD2; u otros fármacos para el tratamiento y prevención de herpes genital tales como SQX-77, anticuerpos anti-STI; o una combinación de estos.

[0183] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacuna contra el herpes basada en SAPN (nanopartículas de proteína de autoensamblaje).

[0184] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de fosfoproteína de matriz inferior de CMV 65kDa; inhibidores de ADN polimerasa; antagonistas de US28 homólogo de los receptores de la proteína G; estimuladores de la glicoproteína B de envoltura del virus del herpes; moduladores de antígeno A-11 alfa de HLA de clase I; moduladores de antígeno A-2 alfa de HLA de clase I; moduladores de antígeno A-24 alfa de HLA de

clase I; inhibidores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; moduladores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; moduladores de la glicoproteína H de citomegalovirus humano; inhibidores de la glicoproteína de citomegalovirus humano; inhibidores de proteínas terminasas grandes; estimuladores de la ribonucleasa; moduladores de la serina treonina proteína quinasa UL97; inhibidores de syntaxina-5; inhibidores de la transferasa; o inhibidores de la ribonucleótido reductasa viral; o una combinación de estos.

[0185] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como ganciclovir, fomivirseno, fomivirseno sódico, valganciclovir; inhibidor de la ADN polimerasa/moduladores de la serina/treonina proteína quinasa UL97 tales como filociclovir; antagonistas del receptor homólogo US28 acoplado a la proteína G, tal como SYN-002; inhibidores de proteínas terminasas grandes tales como AIC-387, AIC-476; inhibidores de la serina/treonina proteína quinasa UL97 tales como maribavir; inhibidores de la ribonucleótido reductasa viral tales como didox; estimuladores de ribonucleasa tales como ranpirnasa; moduladores de antígeno A-11 alfa de HLA de clase I/moduladores de antígeno A-2 alfa de HLA clase I/moduladores de antígeno A-24 alfa de HLA de clase I, tales como terapia con células anti-CMV-TCR-T alogénica, YT-CMV-22, YT-CMV-27 e YT-CMV-45; inhibidores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano tales como, CMV-345; otros fármacos para el tratamiento del CMV tales como USC-505, USC-596, péptidos derivados de pp65 y ppM83 para CMV, artemifona (BAY-44-9585), PG-36, CMX-16669, HN-0141, ALVR-105 NPP-669, inmunoglobulina humana pH4 para CMV, Cytovir™, terapia con células T citotóxicas antivirales, células T transducidas con TCR para CMV, adimlecleucel; o anticuerpos policlonales tales como Cytogam®; o una combinación de estos.

[0186] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de la syntaxina-5 tales como Retro-94; inhibidores de proteínas terminasas grandes, tales como letermovir; inhibidores de ADN polimerasa tales como, valganciclovir; anticuerpos anti-CMV tales como BT-084 (Cytotect® CP); vacunas de modulador de glicoproteína B y glicoproteína H de citomegalovirus humano tales como ARNm-1647; vacunas contra la fosfoproteína de matriz inferior de 65 kDa del CMV, tal como IRB-12022; o vacunas tales como, vacuna basada en ARNm; vacuna de ADN plasmídico BD-03; vacuna contra el virus de la varicela zoster V-212 tratada térmicamente; vacunas de subunidades proteicas, tales como VBI-1501A; vacuna de pentámero CMV-MVA (RhUL128C-MVA); vacuna CMV-MVA triplex; vacuna a base de VLP SPYVLP-102; o cualquier combinación de estos.

[0187] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de glicoproteína de citomegalovirus humano tales como CMV-IVIG; fármacos adicionales para el tratamiento o prevención del CMV, tal como, derivados de artemisinina, NPC-21; vacuna estimuladora de la glicoproteína B de la envoltura del virus del herpes, tal como HB-101; vacuna moduladora contra la fosfoproteína de matriz inferior de 65 kDa del CMV, tal como AVX-601; vacunas tales como, vacuna de CMV; vacuna de péptido CMVpp65; V-160; o terapia de células T citotóxicas específicas multivirus, o cualquier combinación de estos.

[0188] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como ganciclovir, fomivirseno, cidofovir, valganciclovir, foscarnet sódico.

[0189] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa; inhibidores de helicasa; agonistas de inmunoglobulina; ligandos de interferón alfa 2; moduladores del ligando de interferón alfa; ligandos de interferón beta; o agonistas de TLR-4; o cualquier combinación de estos.

[0190] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como, penciclovir, famciclovir, valaciclovir, aciclovir, USC-373; inhibidor de la ADN primasa/inhibidor de helicasa tal como amenamevir; moduladores del ligando de interferón alfa 2 tales como interferón alfa-2b, Yallaferon®, interferón alfa-1b pegilado, INTEFEN®, interferón alfa-2a, Anterferon®; moduladores del ligando de interferón beta tales como RebiSmart™; agonistas de inmunoglobulina tales como Varicellon®, inmunoglobulina zoster-VF; vacunas tales como vacuna contra la varicella (viva atenuada); vacunas contra el MMRV; vacuna contra el herpes zoster; vacuna adyuvante recombinante de zoster; o fármacos para el tratamiento de la infección por el virus de la varicela zoster, tal como HerpeCide™; o cualquier combinación de estos.

[0191] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., vacunas tales como ProQuad®; Priorix-Tetra® (MeMuRu-OKA); vacunas agonistas de la subunidad proteica TLR-4, tal como CRV-101; vacuna basada en el mutante ORF29 del VZV; vacuna contra la varicella (viva atenuada); vacuna contra la varicela Sinovac; vacuna Varilrix® (cepa VZV-OKA); vacuna de subunidad recombinante atenuada que contiene gE, tal como GSK-137173A; vacunas de subunidades proteicas, tales como SP-0204; vacunas conjugadas neumocócicas, tales como SP-0202; vacunas triples atenuadas, tales como M-M-RvaxPRO®; vacuna vectorizada con adenovirus, tal como VTP-400; vacuna recombinante contra el virus de varicela zoster; vacuna recombinante contra el herpes zoster; vacuna inactivada contra varicela zoster; vacunas virales vivas atenuadas tales como, NBP-608, Suduvax® II, VZV-7D; o anticuerpos antiviral de varicela zoster tales como VariZIG®; o cualquier combinación de estos.

[0192] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., fármacos para el tratamiento o la prevención de la infección por el virus de la varicella zoster tal como, OV-02; o vacunas tales como, EG-HZ; o cualquier combinación de estos.

[0193] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., ligando de interferón alfa 2; inhibidores de ADN polimerasa; inhibidores de la transferasa; moduladores de endonucleasa Cas9 asociada a CRISPR; inhibidor del gen LAT; o inhibidores de genes; o cualquier combinación de estos.

[0194] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como, aciclovir, ganciclovir; moduladores del ligando de interferón alfa 2, tales como interferón alfa-2b, Anterferon®; inhibidores del gen/modulador de endonucleasa de Cas9 asociados a CRISPR, tales como terapia génica CRISPR/Cas9 dirigida a HSV-1; inhibidores del

gen LAT, tales como la terapia génica de IFN γ /ARNip de LAT (vector rdHSV1, queratitis por herpes simple); fármacos adicionales para el tratamiento de queratitis por herpes tal como EKC-Cide™; o cualquier combinación de estos.

[0195] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, inhibidores de Basigina; moduladores de la glicoproteína de envoltura GP350; inhibidores del antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr; estimuladores del antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr; moduladores de antígeno A-11 alfa de HLA de clase I; moduladores de antígeno A-2 alfa de HLA de clase I; moduladores de antígeno A-24 alfa de HLA de clase I; moduladores de la glicoproteína B de citomegalovirus humano; moduladores de la glicoproteína H de citomegalovirus humano; moduladores de glicoproteína L de citomegalovirus humano; moduladores de la proteína 1 de membrana latente; estimuladores de la proteína 2 de membrana latente; moduladores del ligando NKG2D; o moduladores de la proteína secretada BARTF1; o cualquier combinación de estos.

[0196] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de ligando NKG2D tales como, ácido pamidróico; inhibidores del antígeno 1 nuclear de Epstein-Barr tales como VK-2019, péptidos del virus anti-Epstein-Barr (EBV); moduladores de antígeno A-11 alfa de HLA de clase I/antígeno A-2 alfa de HLA clase I/antígeno A-24 alfa de HLA de clase I tales como células anti-EBV-TCR-T alogénicas, YT-EBV-44; fármacos adicionales para el tratamiento con EBV tales como ALVR-105, terapia antiviral de células T citotóxicas antivirales; moduladores del antígeno nuclear de Epstein-Barr/de la proteína 1 y proteína 2 de membrana latente/de la proteína BARTF1 secretada tales como baltaleucel-T (CMD-003); o vacunas de ARNm tales como ARNm-1195; o cualquier combinación de estos.

[0197] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., moduladores de basigina, tales como la vacuna EBV gH/gL/gp42; o modulador de basigina/modulador de la glicoproteína GP350 del envoltorio/modulador de la glicoproteína B del citomegalovirus humano/modulador de la glicoproteína H del citomegalovirus humano/modulador de la glicoproteína L del citomegalovirus humano, tal como vacuna ARNm-1189; vacunas tales como, vacuna de EBV gH/gL; P-989; vacuna de ARNm; o vacuna contra el cáncer de EBV (ARNm, nanopartícula de LPP); o cualquier combinación de estos.

[0198] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., antígeno nuclear de Epstein-Barr 1/estimuladores de proteína latente de membrana 2 tales como vacunas basadas en MVA; terapia con células T citotóxicas específicas multivirales, o vacunas tales como la vacuna EBV-VLP; o cualquier combinación de estos.

[0199] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa.

[0200] En algunas modalidades, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, p. ej., inhibidores de ADN polimerasa tales como brincidofovir; fármacos para el tratamiento de virus del herpes tipo 6 tal como, ALVR-105; terapia con células T citotóxicas específicas multivirales, o vacuna de subunidad gH/gL/gQ1/gQ2 del complejo de glicoproteína HHV-6B; o cualquier combinación de estos.

Ejemplos

[0201] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la descripción, y por lo tanto puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar, en vista de la presente descripción, que estos ejemplos son ilustrativos y no exhaustivos. Pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción.

[0202] Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, mediante el uso de materiales adecuados y ejemplificarse adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, al utilizar los procedimientos descritos en la presente descripción, junto con habilidades comunes en la técnica, los compuestos adicionales de la presente descripción reivindicados en la presente descripción pueden prepararse fácilmente. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente descripción. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos. Para sintetizar compuestos que son modalidades descritas en la presente descripción, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. En algunos casos, la identidad del producto final generalmente hará evidente en la identidad de los materiales de partida necesarios por un proceso de inspección, dado los ejemplos de la presente descripción. Los compuestos pueden aislarse en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Los compuestos descritos en la presente descripción son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

[0203] A continuación, se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos descritos en la presente descripción. A menos que se indique de cualquier otra manera, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente. Los ejemplos presentados a continuación están destinados a ilustrar modalidades particulares de la descripción. Los materiales de partida adecuados, los bloques de construcción y los reactivos usados en la síntesis como se describe a continuación están comercialmente disponibles de AbovChem, Acros Organics, Astatech, Combi Blocks, Oakwood Chemical, o Sigma-Aldrich, p. ej., o pueden prepararse rutinariamente mediante los procedimientos descritos en la literatura, p. ej., en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5.^a edición; John Wiley & Sons o T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2.^a edición, Wiley-VCH 2003; Fieser et al. "Fieser's Reagents for organic Synthesis" John Wiley & Sons 2000.

Lista de abreviaturas y acrónimos

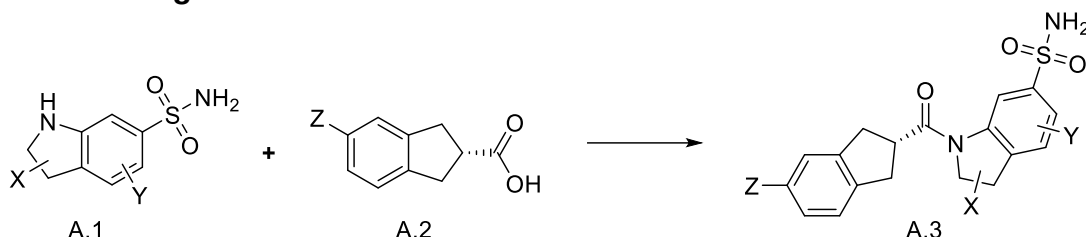
Abreviatura/Acrónimo Significado

Ac	acetato
----	---------

AcOH	ácido acético
ac.	Acuoso
Ar	argón
Bn	bencilo
BnSH	mercaptano de bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Bu ₄ N	tetrabutilamonio
DCM	diclorometano
DIEA o DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq. o equiv	equivalente
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
h o hr(s)	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
i-Pr	isopropilo
LCMS	espectrometría de masa de cromatografía de líquidos
Me	metilo
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MS	espectrometría de masas
m/z	relación masa a carga
NMR	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
PhMe	tolueno
Rt o ta	temperatura ambiente
sat. o satd.	Saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos

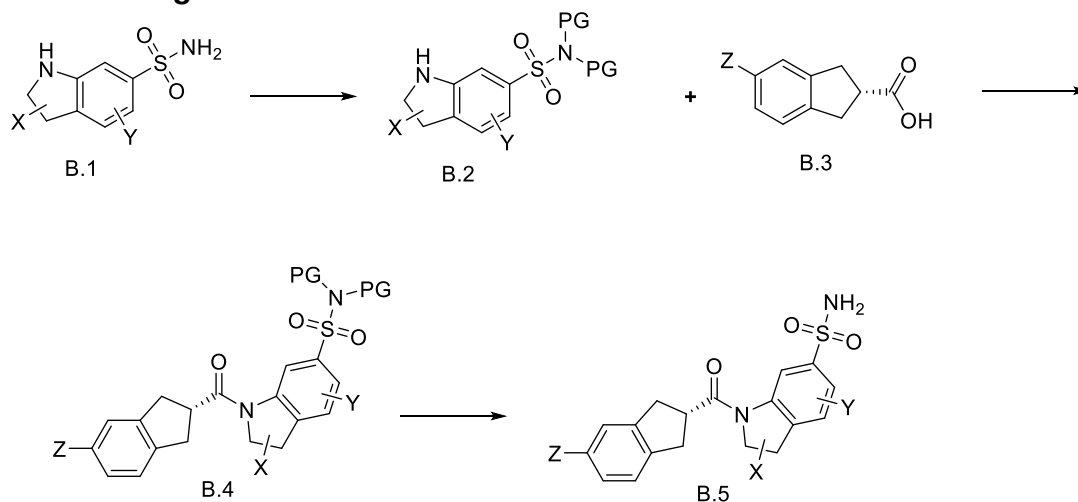
t-Bu o tBu	<i>terc</i> -butilo
TCFH	cloro(dimetilamino)- <i>N,N</i> -hexafluorofosfato de dimetilmetaniminio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Procedimiento general A



[0204] Los compuestos de la Fórmula A.3 pueden producirse mediante acoplamiento amida (reacciones similares a las descritas en Chem. Soc. Rev., 2009,38, 606-631; Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents) de los Intermedios A.1 y A.2. Un procedimiento ilustrativo es el siguiente: Los Intermedios A.1 (1 equiv.) y A.2 (1 equiv.) se suspenden en acetonitrilo (10 V). Después se añade TCFH (1,2 equiv.), seguido de la adición gota a gota de *N*-metilimidazol (3 equiv) mientras se mantiene la temperatura interna a o por debajo de 25 °C. Después del consumo completo de los materiales de inicio, la mezcla de reacción se purifica mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título del tipo A.3.

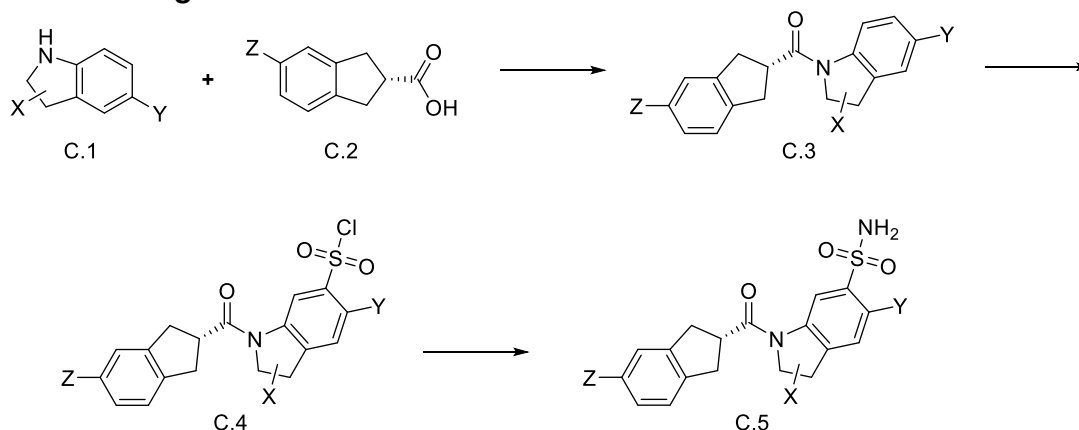
Procedimiento general B



[0205] Los Intermedios de tipo B.1 están protegidos con un grupo protector adecuado (p. ej., Boc, PMB, DMB, DMFDMA, etc.) para proporcionar el Intermedio B.2. En la etapa de acoplamiento de amida subsiguiente, el Intermedio B.2 (1 equiv) y el Intermedio B.3 (1 equiv) se suspenden en acetonitrilo (10 V). Después se añade TCFH (1,2 equiv.), seguido de la adición gota a gota de *N*-metilimidazol (3 equiv) mientras se mantiene la temperatura interna a o por debajo de 25 °C. Después del

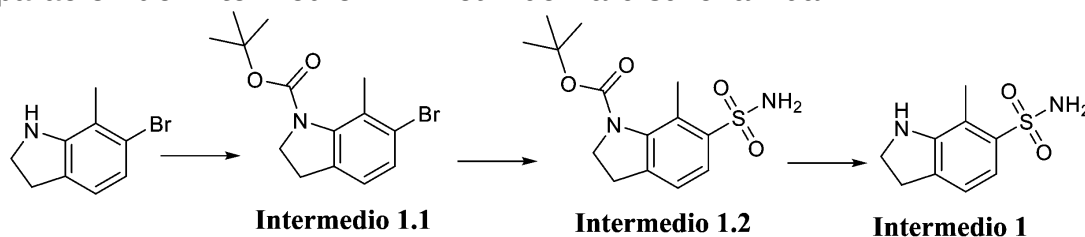
consumo de los Intermedios B.2 y B.3 y de LA conversión a Intermedios de tipo B.4, la eliminación del grupo protector relevante se lleva a cabo en el mismo recipiente usando condiciones adecuadas (p. ej., TFA, hidrazina, etc.). Después de la eliminación completa del grupo protector, la adición de agua (30 V) puede dar como resultado la precipitación de material sólido, que se filtra, se lava y se seca para proporcionar compuestos de tipo B.5.

Procedimiento general C



[0206] Los Intermedios del tipo C.1 (1 equiv.) y C.2 (1 equiv.) se suspenden en acetonitrilo (10 V). Después se añade TCFH (1,2 equiv.), seguido de la adición gota a gota de N--metilimidazol (3 equiv) mientras se mantiene la temperatura interna a o por debajo de 25 °C. Después del consumo de los Intermedios C.1 y C.2, se añade gel de sílice, el solvente se elimina a presión reducida y el compuesto resultante adsorbido sobre gel de sílice se purifica por cromatografía en columna flash para proporcionar compuestos del tipo de Intermedio C.3. Después, el Intermedio C.3 se disuelve en cloroformo (5 V) y ácido clorosulfónico (5 V). La mezcla después se agita a 65 °C hasta que se observa el consumo del Intermedio C.3, momento en el que la mezcla se vierte cuidadosamente sobre hielo. El sólido precipitado resultante del tipo de Intermedio C.4 se filtra y se disuelve en diclorometano (5 V), y se añade hidróxido de amonio 6 N (25 equiv.). Después del consumo completo del Intermedio C.4, la mezcla se diluye con diclorometano (25 V), y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua (10 V) y salmuera (10 V), y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración, el residuo bruto se purifica usando HPLC de fase inversa para proporcionar los compuestos de tipo C.5.

Preparación del Intermedio 1: 7-metilindolina-6-sulfonamida



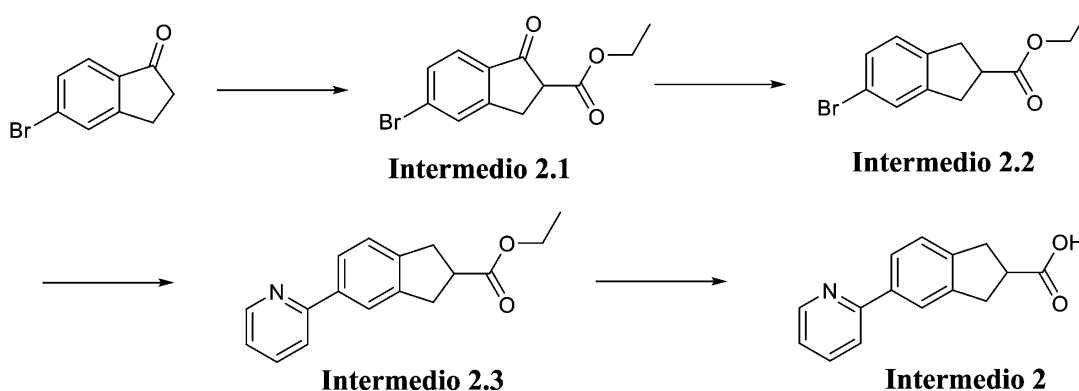
[0207] Preparación del **Intermedio 1.1**: Se tomaron 6-bromo-7-metilindolina (100 mg, 0,47 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,2 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo

(134 mg, 1,3 equiv) de una vez. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, momento en el que se añadió gel de sílice y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el **Intermedio 1.1**. LCMS: 312,1 [M+H].

[0208] Preparación del **Intermedio 1.2**: Se tomó **Intermedio 1.1** (110 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se enfrió a -78 °C. Después, se añadió gota a gota n-butilitio (2,4 M en hexanos, 0,22 ml, 1,5 equiv) y se dejó agitar a la misma temperatura durante 5 minutos. Después, se añadió 2-metil-2-(sulfinilamino)oxipropano (95 mg, 2 equiv) de una vez y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después se añadió gel de sílice y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (0 a 10 % de metanol de etilo en diclorometano) para dar el **Intermedio 1.2**. LCMS: 313,1 [M+H].

[0209] Preparación del **Intermedio 1**: Se tomó el **Intermedio 1.2** (45 mg, 0,21 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, el solvente se eliminó a presión reducida para producir el **Intermedio 1**. LCMS: 213,1 [M+H].

Preparación del Intermedio 2: Ácido 5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico



[0210] Preparación del **Intermedio 2.1**: A una suspensión agitada de NaH al 60 % (22,72 g, 2 equiv) en THF (1000 ml) a 0 °C se le añadió carbonato de dietilo (86 ml, 1,5 equiv). A esto se le añadió 5-bromo-indan-1-ona (100 g, 473,1 mmol) en porciones a esta temperatura. La mezcla de reacción continuó agitándose a esta temperatura hasta que disminuyó la evolución del gas. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 50 °C y se mantuvo agitándose durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC, y después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (10 V). A esto se le añadió gota a gota HCl 3 N ac. Ambas capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 V). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (5 V), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener el crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el **Intermedio 2.1**. LCMS: 283,0 [M+H].

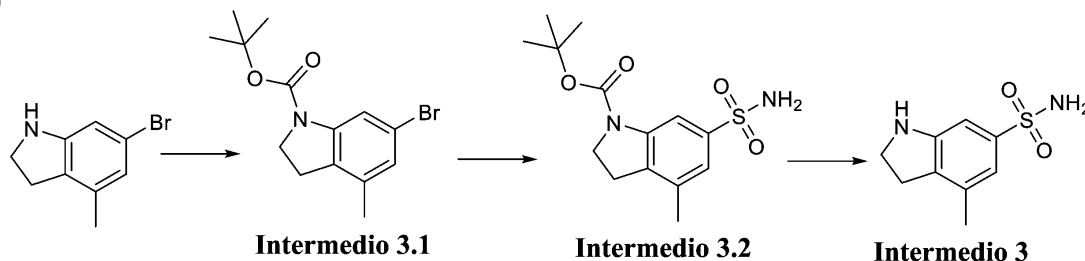
[0211] Preparación del **Intermedio 2.2**: A una solución del **Intermedio 2.1** (56 g, 197,9 mmol) en TFA (280 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota silano de trietilo (224 ml)

y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después del consumo de los materiales de inicio, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse a presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el **Intermedio 2.2**. LC/MS: 269,0 [M+H].

[0212] Preparación del **Intermedio 2.3**: Una solución agitada de **Intermedio 2.2** (40 g, 148,7 mmol) y 2-tributylestannil piridina (57,5 g, 1,05 equiv) en 1,4 dioxano (400 ml) se desgasificó durante 10 min usando argón, en cuyo tiempo Pd(PPh₃)₄ (8,6 g, 5 % molar) se añadió y se desgasificó nuevamente durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y esta se lavó dos veces con acetato de etilo. El filtrado combinado se evaporó hasta secarse para obtener el crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 2.3**. LC/MS: 268,1 [M+H].

[0213] Preparación del **Intermedio 2**: A una solución agitada de **Intermedio 2.3** (35 g, 131,1 mmol) en metanol (350 ml) a 0 °C se le añadió una solución ac. 2 N de NaOH (140 ml, 2,2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 100 ml. El residuo se diluyó con agua (10 V) y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 2 V). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 N de HCl y se extrajo con metanol/DCM al 10 % (3 x 5 V). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el crudo. Después, el crudo se tomó con una solución de isopropanol/tolueno (10 V) al 10 % y se trató con carbón activado. Después, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se tomó en tolueno/hexano al 30 %, se agitó durante 30 minutos y se filtró, y después se secó al vacío. Este proceso se repitió dos veces adicionales para producir el **Intermedio 2**. LC/MS: 238,1 [M-H].

Preparación del Intermedio 3: 4-metilindolina-6-sulfonamida



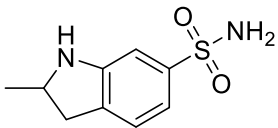
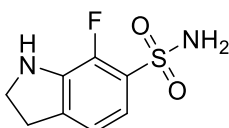
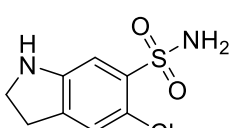
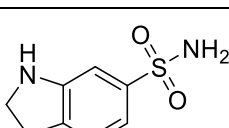
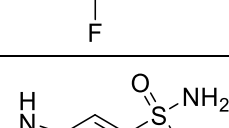
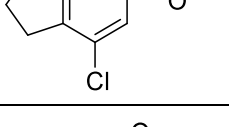
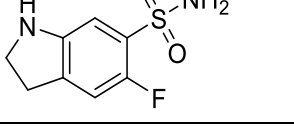
[0214] Se preparó el **Intermedio 3.1** de manera similar al **Intermedio 1.1** usando 6-bromo-4-metilindolina en lugar de 6-bromo-7-metilindolina como material de partida. LCMS: 312,1 [M+H].

[0215] Se preparó el **Intermedio 3.2** de una manera similar al **Intermedio 1.2** usando el **Intermedio 3.1** en lugar del compuesto **Intermedio 1.1** como material de partida. LCMS: 313,1 [M+H].

[0216] Se preparó el **Intermedio 3** de una manera similar al **Intermedio 1** usando el **Intermedio 3.2** en lugar del **Intermedio 1.2** como material de partida. LCMS: 213,1 [M+H].

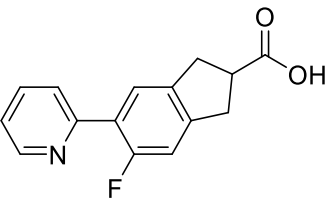
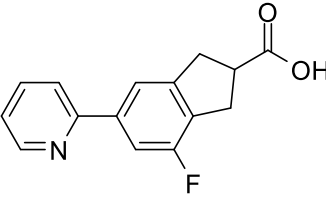
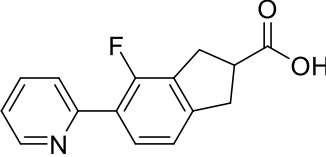
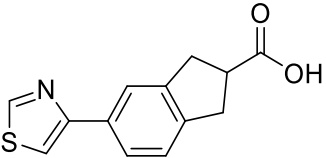
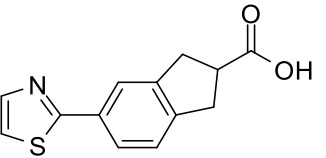
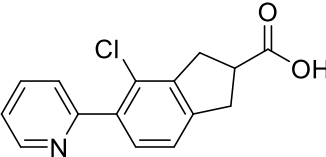
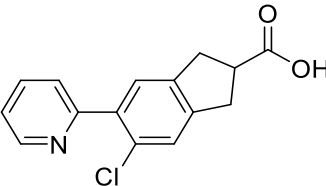
[0217] Los intermedios en la Tabla 1A se prepararon de manera similar a los **Intermedios 1 y 3**:

Tabla 1A

Intermedios	Estructura	LCMS
Intermedio 4		213,1 [M+H]
Intermedio 5		217,0 [M+H]
Intermedio 6		233,0 [M+H]
Intermedio 7		217,0 [M+H]
Intermedio 8		233,0 [M+H]
Intermedio 9		217,0 [M+H]
Intermedio 17		227,1 [M+H]

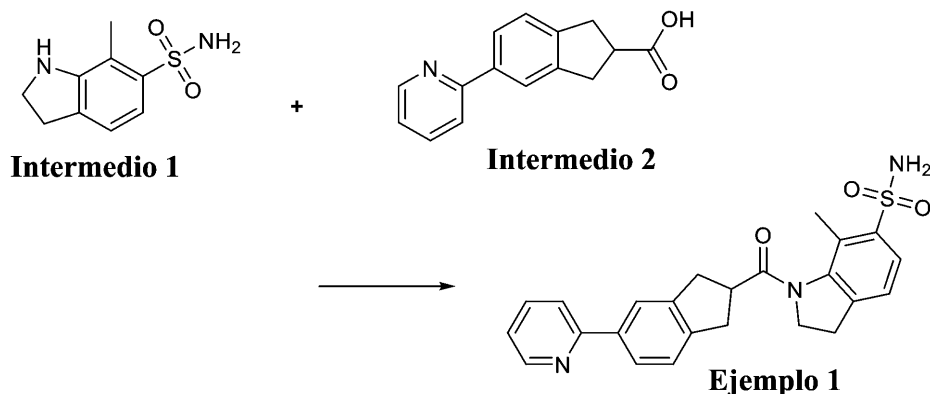
[0218] Los intermedios en la Tabla 1B se prepararon de manera similar al **Intermedio 2**:

Tabla 1B

Intermedios	Estructura	LC-MS
Intermedio 10		256,1 [M+H] ⁺
Intermedio 11		256,1 [M+H] ⁺
Intermedio 12		256,1 [M+H] ⁺
Intermedio 13		244,0 [M+H] ⁺
Intermedio 14		244,0 [M+H] ⁺
Intermedio 15		272,1 [M+H] ⁺
Intermedio 16		272,1 [M+H] ⁺

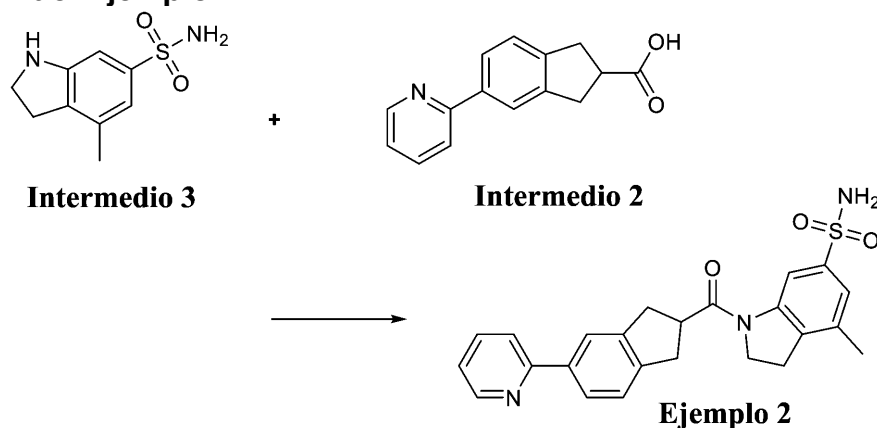
Preparación de ejemplos

Preparación del Ejemplo 1: 4-metil-3-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (Procedimiento general A)



[0219] Se tomaron el **Intermedio 1** (25 mg, 0,12 mmol) e **Intermedio 2** (34 mg, 1,2 equiv) en acetonitrilo (2 ml). Después, se añadieron secuencialmente 1-metilimidazol (48 mg, 5 equiv) y TCFH (hexafluorofosfato de cloro(dimetilamino)-N,N-dimetilmetanimina, 33 mg, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 1**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 – 8,59 (m, 1H), 7,99 – 7,85 (m, 4H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,33 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (m, 4H), 4,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). LCMS: 434,1 [M+H].

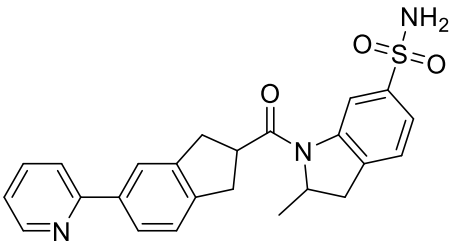
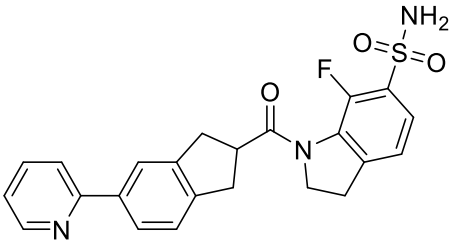
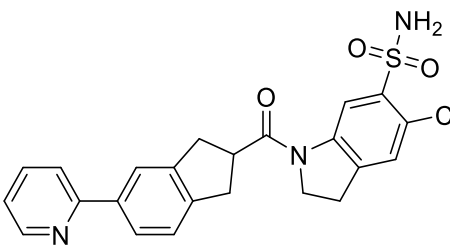
Preparación del Ejemplo 2:

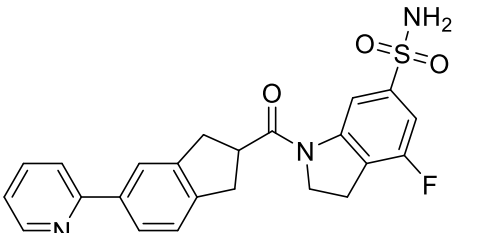
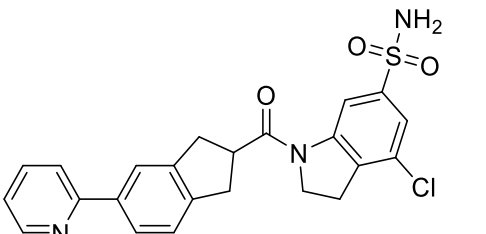
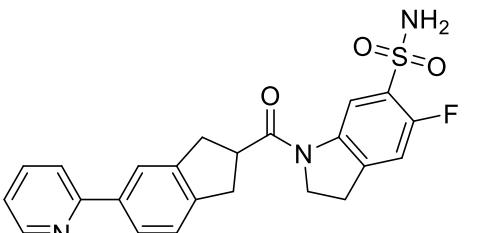
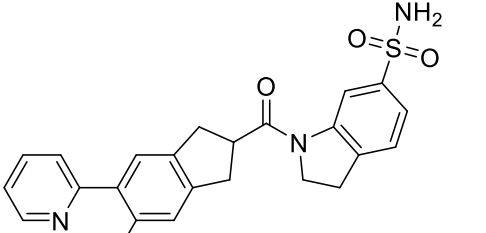


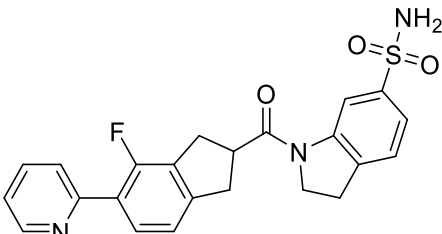
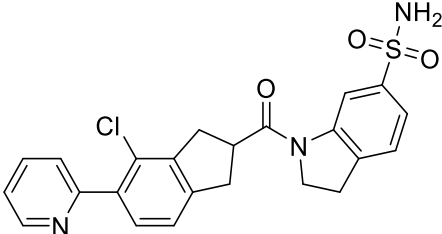
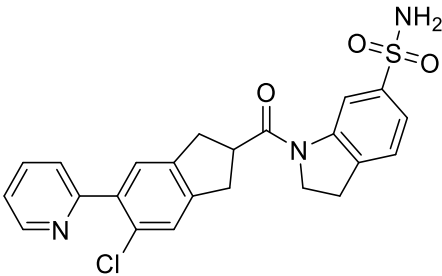
[0220] Se preparó el **Ejemplo 2** de manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 3** como material de partida en lugar del **Intermedio 1**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (dt, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 15,6, 7,9 Hz, 3H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,36 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,44 – 3,22 (m, 4H), 3,18 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H). LCMS: 434,1 [M+H].

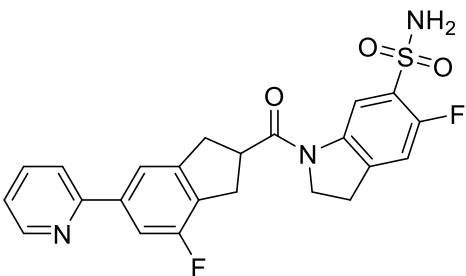
[0221] Los siguientes ejemplos en la Tabla 1C se prepararon de manera similar al **Ejemplo 1** (Procedimiento general A).

Tabla 1C

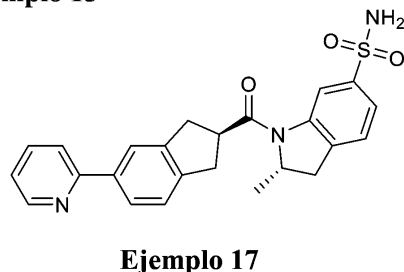
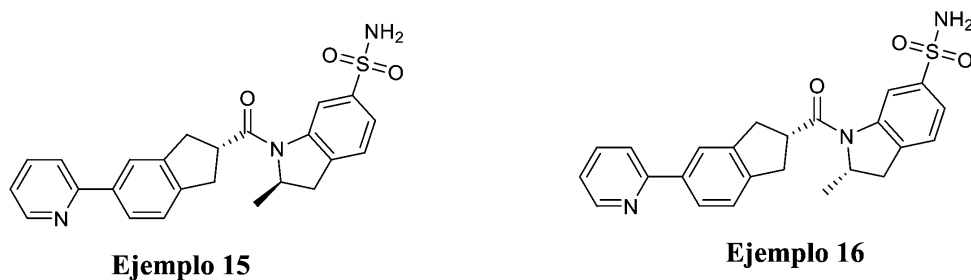
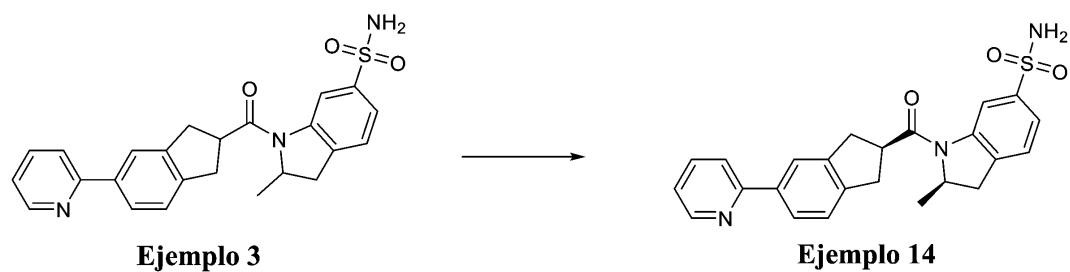
Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
3		434,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 – 8,64 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 – 7,89 (m, 4H), 7,59 – 7,35 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,90 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,34 (m, 4H), 3,27 (dt, <i>J</i> = 16,9, 9,1 Hz, 1H), 3,15 (dt, <i>J</i> = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 2,81 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).
4		438,2 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (dt, <i>J</i> = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 6,4, 1,7 Hz, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 7,44 (ddd, <i>J</i> = 6,8, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,30 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,85 (p, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 3,43 – 3,26 (m, 4H), 3,22 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H).
5		454,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 – 8,62 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 3H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 3,75 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H). *6H bajo pico de agua

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
6		438,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,67 – 8,64 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 4,42 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,76 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H). *6H bajo pico de agua
7		454,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 4H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 11,6, 6,8 Hz, 2H), 4,40 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H). *6H bajo pico de agua
8		438,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,68 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 3H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 11,6, 8,9 Hz, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 3,41 – 3,15 (m, 6H).
9		438,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> =

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
			6,1 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 4,33 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 3,78 (q, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,37 – 3,15 (m, 6H).
10		438,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,35 (td, <i>J</i> = 9,0, 5,7 Hz, 2H), 3,84 (p, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 6H)
11		454,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 – 8,68 (m, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (td, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 2H), 3,83 (dq, <i>J</i> = 15,3, 7,5, 7,0 Hz, 1H), 3,51 – 3,31 (m, 4H), 3,27 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H).
12		454,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (dt, <i>J</i> = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
			1,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,33 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,68 – 3,14 (m, 7H).
13		456,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,36 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 4,34 (dd, J = 15,0, 8,0 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,30 (m, 6H).

Preparación de los Ejemplos 14, 15, 16 y 17:



[0222] Se obtuvo el **Ejemplo 14** del primer eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 3** usando OJ-H 4,6 x 100 mm columna con 50 % de etanol como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,07 – 7,91 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,35 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,90 – 3,69 (m, 1H), 3,46 (tt, J = 16,9, 8,4 Hz, 3H), 3,28 (dd, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 16,3, 7,7 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 434,1 [M+H].

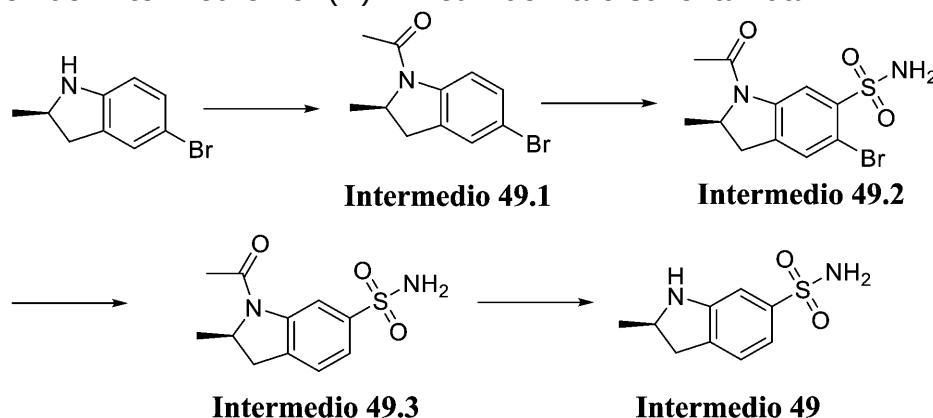
[0223] Se obtuvo el **Ejemplo 15** del segundo eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 3** usando OJ-H 4,6 x 100 mm columna con 50 % de etanol como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 – 8,67 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,47 (tt, J = 18,5, 8,9 Hz, 3H), 3,29 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 16,3, 7,7 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 434,1 [M+H].

[0224] Se obtuvo el **Ejemplo 16** del tercer eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 3** usando OJ-H 4,6 x 100 mm columna con 50 % de etanol como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,99 – 7,84 (m, 2H), 7,61 – 7,39 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,91 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 3,60 – 3,33 (m, 3H), 3,27 (dd, J = 16,2, 8,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 16,0, 7,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 434,1 [M+H].

[0225]Se obtuvo el **Ejemplo 17** del cuarto eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 3** usando OJ-H 4,6 x 100 mm columna con 50 % de etanol como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 – 8,01 (m, 2H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,61 – 7,37 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,62 – 3,36 (m, 3H), 3,27 (dd, J = 16,2, 8,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 16,0, 7,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 434,1 [M+H].

Preparación alternativa del Ejemplo 15 comenzando con 5-bromo-(R)-2-metilindolina

Preparación del **Intermedio 49**: (R)-2-metilindolina-6-sulfonamida



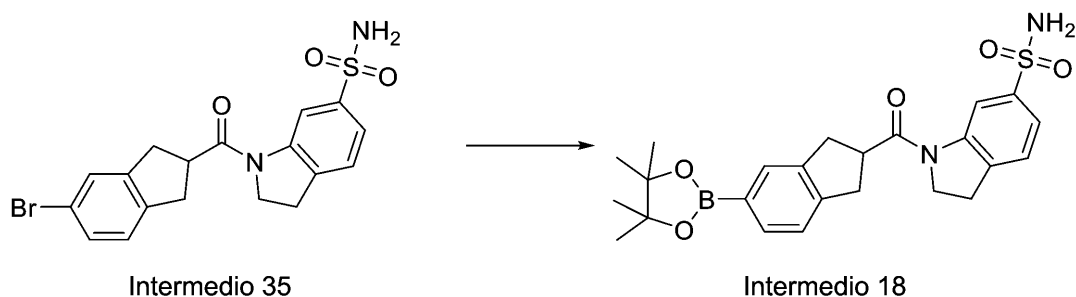
[0226]Se preparó el **Intermedio 49.2** de manera similar al **Intermedio 42.3** usando (R)-5-bromo-2-metilindolina en lugar del **Intermedio 42.1** como material de partida.

[0227]Preparación de **49.3**: A una suspensión de (2R)-1-acetil-5-bromo-2-metilindolina-6-sulfonamida **49.2** (145 mg, 0,44 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (93 mg, 0,2 equiv) y Et_3N (0,18 mg, 3 equiv). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con H_2 de un balón (4x) y se dejó agitar en H_2 . La LCMS mostró una conversión completa después de agitar durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó la almohadilla con EtOH, el filtrado se concentró a casi seco. Se añadió agua al residuo, se sonicó la mezcla, los sólidos blancos se recogieron por filtración, se lavaron los sólidos con agua (x3) y los sólidos se secaron adicionalmente a alto vacío.

[0228]Se preparó el **Intermedio 49** de manera similar al **Intermedio 42** usando **49.3** en lugar del **42.3** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 – 7,06 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LCMS: 213,026 [M+H].

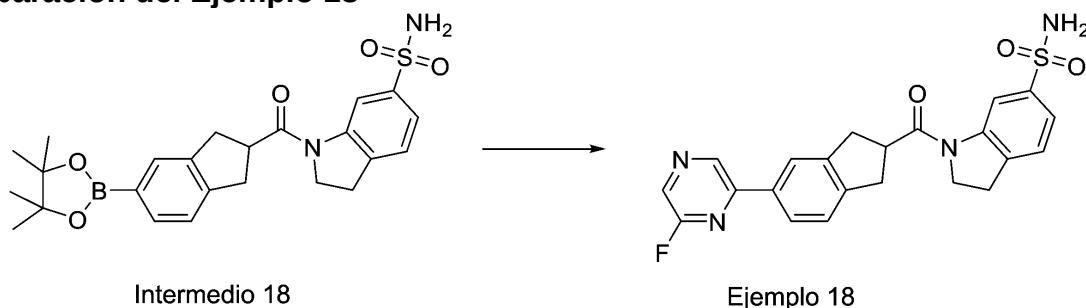
[0229]El **Ejemplo 15** después se preparó mediante el método A usando el **Intermedio 49** y el **Intermedio 19**. El tiempo de retención para este producto de cromatografía en columna quiral analítica fue idéntico al del material obtenido de la purificación mediante SFC quiral preparativa del **Ejemplo 3**.

Preparación del **Intermedio 18**: 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0230] A una solución del **Intermedio 35** (750 mg, 1,78 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 equiv.), acetato de potasio (3,0 equiv.) y (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno) paladio(II) dicloruro (20 % molar). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó a 95 °C. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0 a 100 % de EtOAc en hexanos) para obtener el **Intermedio 18**. LC/MS: 469,2 [M+H].

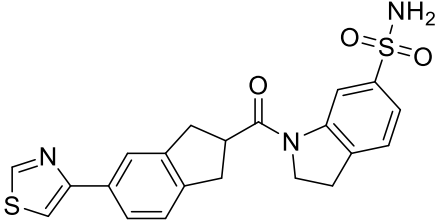
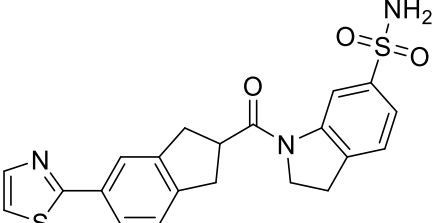
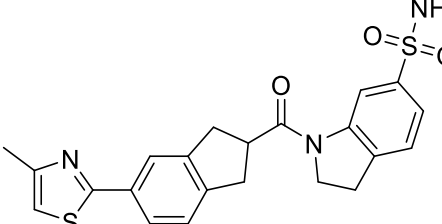
Preparación del Ejemplo 18

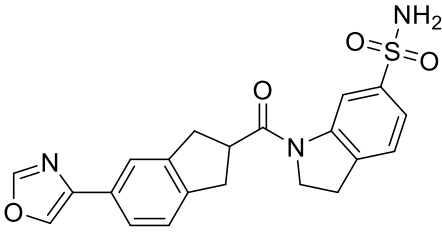
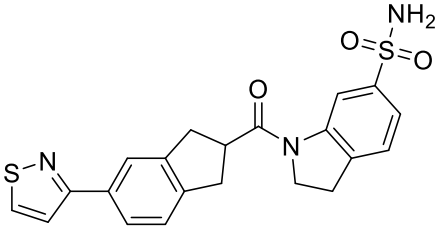
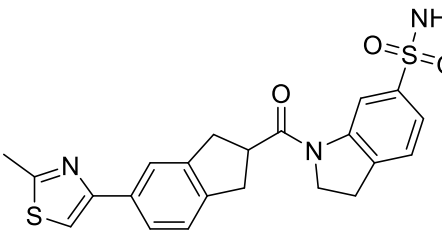


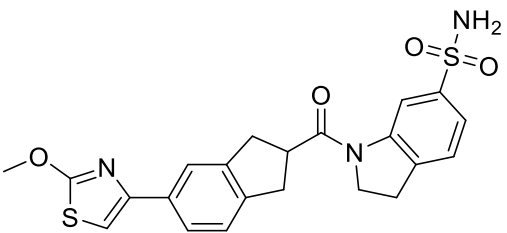
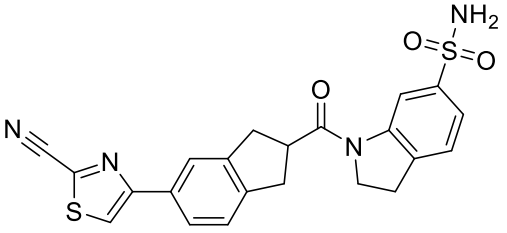
[0231] A una solución del **Intermedio 18** (20 mg, 0,043 mmol) en 9:1 1,4-dioxano:agua (1 ml) se añadió 2-bromo-6-fluoropirazina (1,2 equiv.), carbonato de potasio (3,0 equiv.) y (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno) paladio(II) dicloruro (20 % molar). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos y después se calentó a 95 °C. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó usando HPLC de fase inversa para producir el **Ejemplo 18**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 – 8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 3,7 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,23 – 3,34 (m, 6H). LC/MS: 439,1 [M+H].

[0232] Los siguientes ejemplos en la Tabla 1D se prepararon de manera similar al **Ejemplo 18** usando los socios de acoplamiento de bromuro de arilo adecuados:

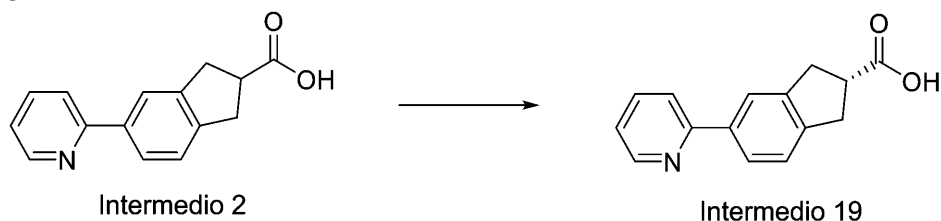
Tabla 1D

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
19		426,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 1H), 3,22 – 3,41 (m, 6H).
20		426,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,18 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 6H).
22		440,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,32 –

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
			7,22 (m, 3H), 4,33 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,77 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,29 (td, <i>J</i> = 15,4, 13,5, 8,7 Hz, 6H), 2,42 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H).
23		410,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 3H), 4,34 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,33 – 3,18 (m, 6H).
24		426,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,89 – 7,79 (m, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,76 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 6H).
25		440,1 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t,

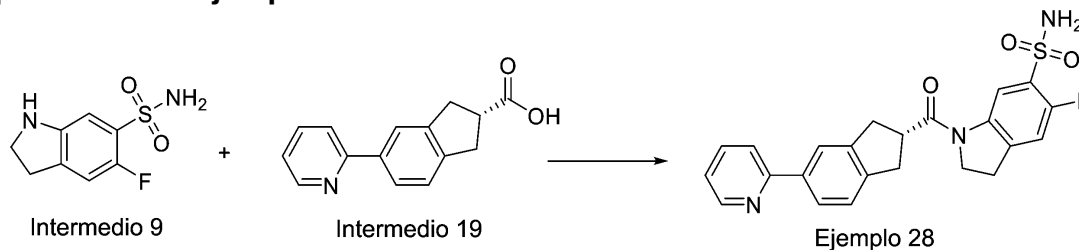
Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
			$J = 3,9 \text{ Hz}$, 3H), 4,34 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 3,33 – 3,17 (m, 4H), 2,71 (s, 6H).
26		456,0 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 3H), 4,33 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,73 (t, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 3,35 – 3,14 (m, 6H).
27		450,9 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 3,76 (t, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,30 – 3,21 (m, 6H).

Preparación del **Intermedio 19**: Ácido (*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico



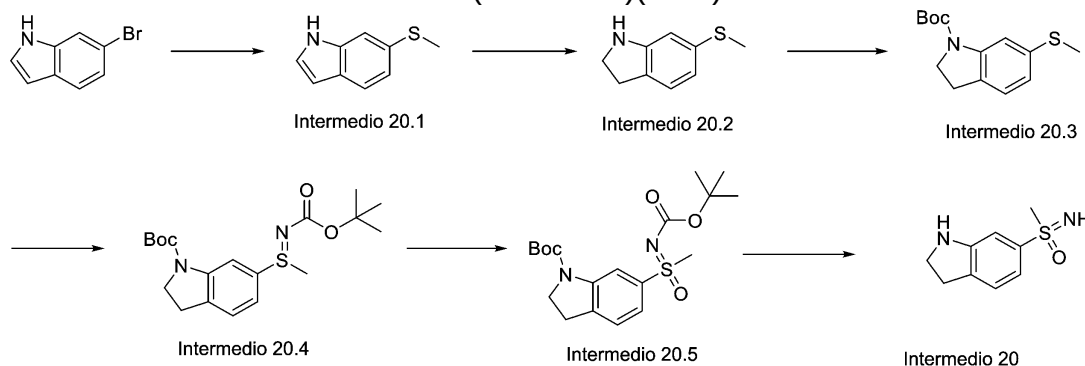
[0233] Se obtuvo el **Intermedio 19** como el primer eluyente de purificación mediante SFC del **Intermedio 2** usando una columna Chiralpak AD-H con 20 % de metanol como cosolvente. LC/MS: 238,1 [M-H].

Preparación del Ejemplo 28:



[0234] Se preparó el **Ejemplo 28** de manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio 19** y el **Intermedio 9** (Procedimiento general A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 4,1$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,48 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 16,6, 8,8$ Hz, 2H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,41 – 3,22 (m, 6H). LC/MS: 438,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 20**: Imino(indolin-6-il)(metil)- λ^6 -sulfanona



[0235] Preparación del **Intermedio 20.1**: A una solución de 6-bromo-1H-indol (5,0 g, 25,5 mmol, 1,0 eq) en THF (100 ml) se le añadió NaH (2,0 g, 51,0 mmol, 2,0 eq) a 0 °C bajo N_2 . La reacción se agitó durante 30 min, después se enfrió a -65 °C y se añadió t -BuLi (58,8 ml, 1,3 N, 3,0 eq). Se agitó durante 30 minutos y se añadió disulfuro de dimetilo (7,2 g, 76,5 mmol, 3,0 eq), la reacción se agitó durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **Intermedio 20.1**. LC/MS: 160,4 [M+H].

[0236] Preparación del **Intermedio 20.2**: A una solución del **Intermedio 20.1** (8,2 g, 50,3 mmol, 1,0 eq) en AcOH (80 ml) se añadió NaBH_3CN (9,5 g, 150,9 mmol, 3,0 eq) en pequeñas porciones a 10 °C. La reacción se agitó durante 1 hora y se inactivó mediante agua, se ajustó a pH 6 con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el **Intermedio 20.2**. LC/MS: 166,2 [M+H].

[0237] Preparación del **Intermedio 20.3**: A una solución del **Intermedio 20.2** (6,2 g, 37,6 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 ml) se añadió Boc_2O (16,4 g, 75,2 mmol, 2,0 eq) y DMAP

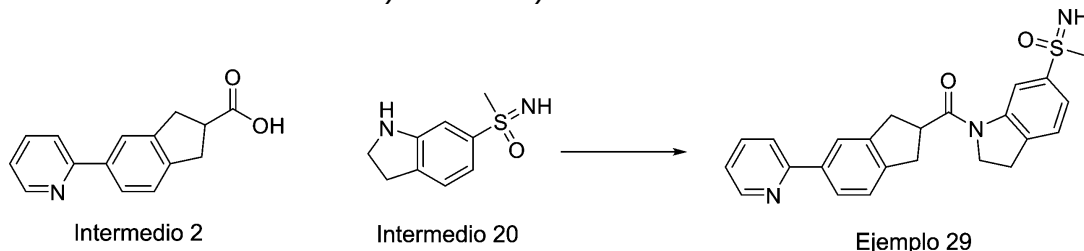
(4,6 g, 37,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **Intermedio 20.3**. LC/MS: 265,9 [M+H].

[0238] Preparación del **Intermedio 20.4**: A una solución del **Intermedio 20.3** (6,7 g, 25,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 ml) se le añadió carbonato de terc-butilo (9,0 g, 63,2 mmol, 2,5 eq) y FeCl₂ (3,2 g, 25,3 mmol, 1,0 eq) a 0 °C bajo N₂. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante toda la noche, después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 40: 1) para dar el **Intermedio 20.4**. LC/MS: 381,1 [M+H].

[0239] Preparación del **Intermedio 20.5**: A una solución del **Intermedio 20.4** (5,8 g, 15,3 mmol, 1,0 eq) en THF/H₂O (4/1, 75 ml) se añadió NaIO₄ (16,4 g, 76,5 mmol, 5,0 eq) y RuCl₃·H₂O (172 mg, 0,77 mmol, 0,05 eq) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 2: 1) para proporcionar el **Intermedio 20.5**. LC/MS: 397,1 [M+H].

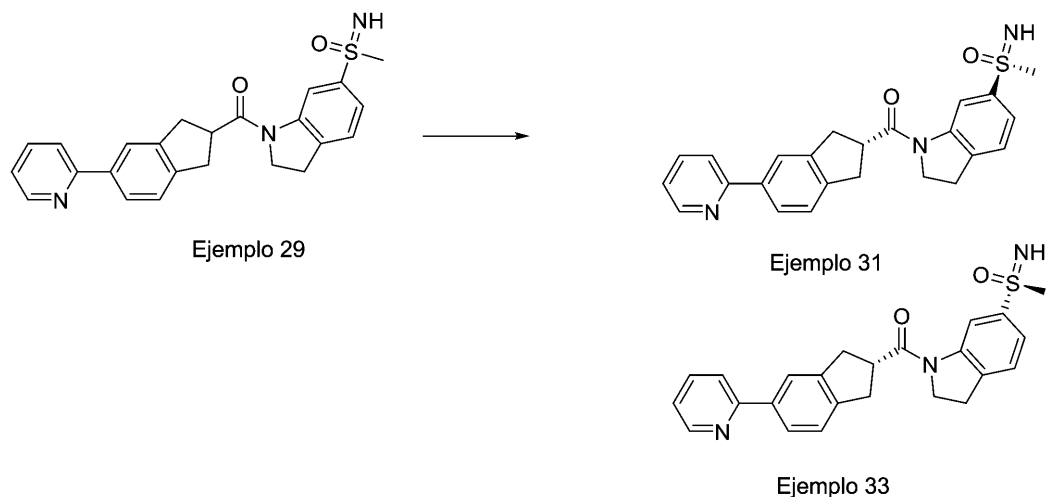
[0240] Preparación del **Intermedio 20**: Se disolvió el **Intermedio 20.5** (4,0 g) en HCl/dioxano (40 ml, 4 N) y se agitó durante la noche. El sólido resultante se filtró y se disolvió en agua. Después, el pH se ajustó a 7 usando bicarbonato de sodio, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el **Intermedio 20**. LC/MS: 197,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 29 (Procedimiento general A): imino(metil)(1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolin-6-il)-λ⁶-sulfanona



[0241] A una solución del **Intermedio 2** (30 mg, 0,15 mmol) e **Intermedio 20** (91 mg, 3 equiv) en acetonitrilo (40 V) se añadió 1-metilimidazol (3 equiv.) y TCFH (2 equiv.). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa resultante se extrajo dos veces con EtOAc y las fracciones orgánicas agrupadas se secaron en sulfato de magnesio. El solvente se eliminó a presión reducida y después se reconstituyó en THF (2 ml) y NaOH 2 N (2 ml). Después, la mezcla se calentó a 75 °C durante 6 horas, después de lo cual el pH se ajustó a 7 usando HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 10 % en EtOAc) para proporcionar el **Ejemplo 29**. LC/MS: 418,2 [M+H].

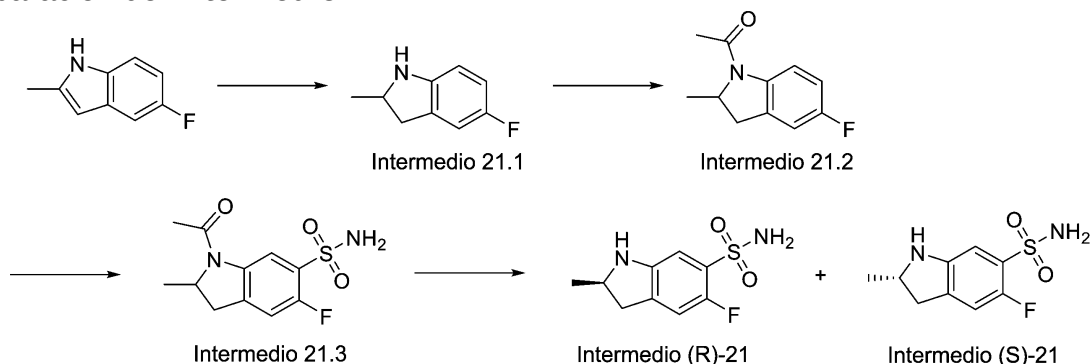
Preparación de los Ejemplos 31 y 33:



[0242] Se obtuvo el **Ejemplo 31** del cuarto eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 29** usando la columna CCO-F2 con 40 % de metanol como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (q, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,98 – 7,81 (m, 4H), 7,59 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,75 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 6H), 3,00 (s, 3H). LC/MS: 418,2 [M+H].

[0243] Se obtuvo el **Ejemplo 33** del tercer eluyente de purificación SFC quiral del **Ejemplo 29** usando la columna CCO-F2 con metanol al 40 % como cosolvente. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (q, $J = 2,1$ Hz, 2H), 8,02 – 7,77 (m, 4H), 7,59 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,76 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 6H), 3,00 (s, 3H). LC/MS: 418,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 21**:



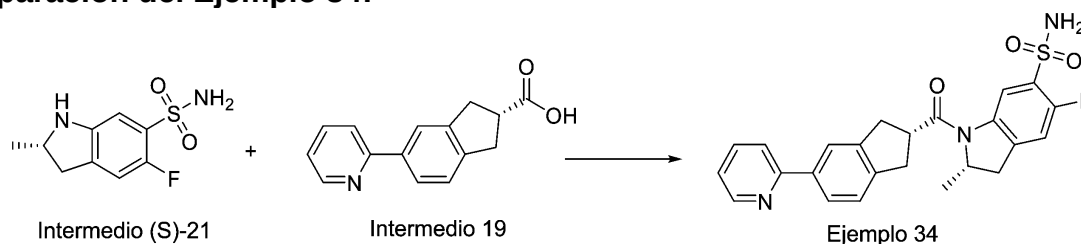
[0244] Preparación del **Intermedio 21.1**: Se tomó 5-fluoro-2-metilindolina (40 g, 268 mmol, 1 eq) en ácido acético (200 ml, 5 V). Se añadió NaBH_3CN (50 g, 815 mmol, 3 eq) por porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C . La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, momento en el que la reacción se diluyó con agua helada (500 ml). Después, la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (750 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron *in vacuo*. El Intermedio **21.1** crudo se aisló como un aceite amarillo espeso y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 151,2 [M+H].

[0245] Preparación del **Intermedio 21.2**: A una solución agitada del **Intermedio 21.1** (35 g, 86,6 mmol) en DCM (300 ml) se añadió trietilamina (35 ml, 1 vol) seguido de cloruro de acetilo (35 ml, 1 vol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo se inactivó con agua fría (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (750 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200, se eluyó con EtOAc-hexano al 8 %) para producir el **Intermedio 21.2**. LC/MS: 193,2 [M+H].

[0246] Preparación del **Intermedio 21.3**: A una solución agitada de **Intermedio 21.2** (35 g, 0,011 mol) en ácido clorosulfónico (250 ml, 10 V) a 0 °C bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua helada. El precipitado se filtró, se recogió en diclorometano (50 ml) y se añadió a una solución de hidróxido de amonio concentrado (20 ml). Después de agitar vigorosamente durante 15 minutos a RT, el solvente se eliminó a presión y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con agua para obtener el **Intermedio 21.3**. LC/MS: 272,3 [M+H].

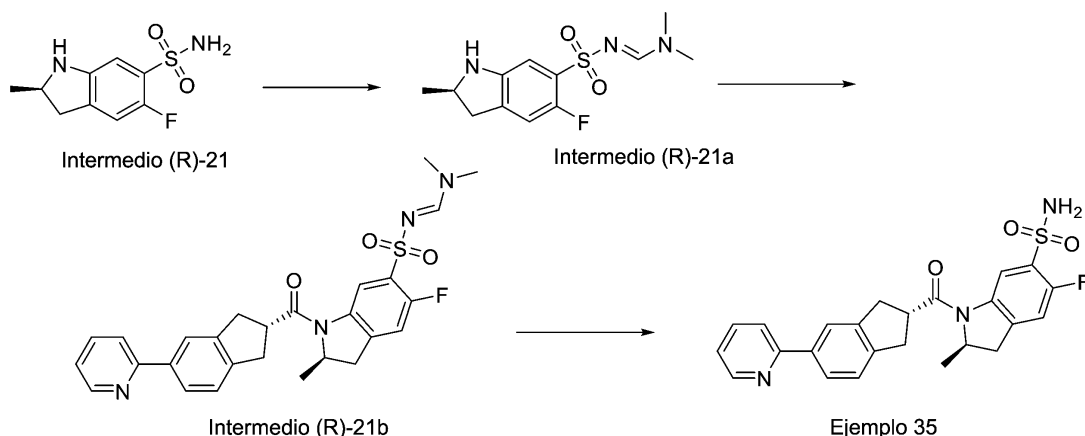
[0247] Preparación del **Intermedio (R)-21** y **(S)-21**: Una mezcla racémica del **Intermedio 21.3** (30 g, 110 mmol, 1 equiv) en 500 ml de hidróxido de sodio 2 N se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío. La mezcla racémica desacetilada resultante se sometió después a purificación SFC quiral usando una columna ChiralPak IG 240 x 4,6 mm con una fase móvil que consiste en 70:20:10 hexano: metanol: MTBE. Se recogió el **Intermedio (R)-21** como el segundo eluyente (tiempo de retención 13,1 min). LC/MS: 230,1 [M+H]. Se recogió el **Intermedio (S)-21** como el primer eluyente (tiempo de retención 10,5 min). LC/MS: 230,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 34:



[0248] Se preparó el **Ejemplo 34** de manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio (S)-21** y el **Intermedio 19** (Procedimiento general A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 – 8,62 (m, 1H), 8,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 – 7,81 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,48 – 3,09 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 452,1 [M+H].

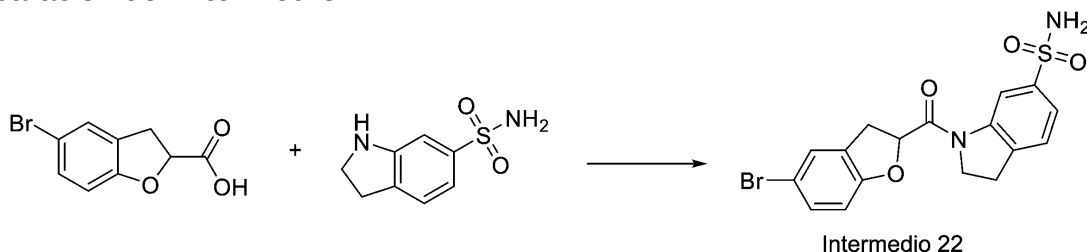
Preparación del Ejemplo 35 (Procedimiento general B):



[0249] Se tomó el **Intermedio (R)-21** en THF (10 V) y se añadió dimetilformamida dimetil acetal (1,2 equiv.) una vez. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el residuo crudo **Intermedio (R)-21a** (LC/MS: 286,1 [M+H]) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

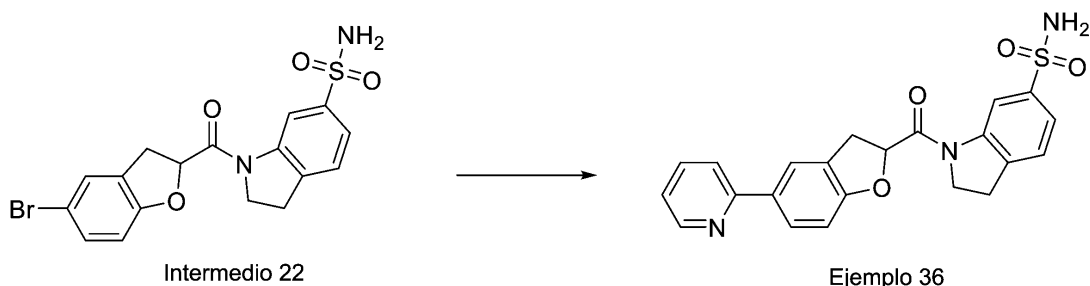
[0250] Se tomó el **Intermedio (R)-21a** en acetonitrilo (10 V). Se añadió el **Intermedio 19** (1 equiv), seguido de TCFH (2 equiv.). La suspensión se colocó en un baño de agua a temperatura ambiente y añadió *N*-metilimidazol (5 equiv) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, en cuyo tiempo el análisis de LC/MS indicó la conversión completa al **Intermedio (R)-21b** (LC/MS: 507,2 [M+H]). Después, se añadió hidrato de hidrazina (50 equiv.) una vez y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió agua (5 V). El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para producir el **Ejemplo 35**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,10 – 7,84 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,51 – 7,24 (m, 3H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,46 (ddt, J = 34,0, 17,5, 8,7 Hz, 3H), 3,20 (ddd, J = 59,1, 16,3, 8,3 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC/MS: 452,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 22**:



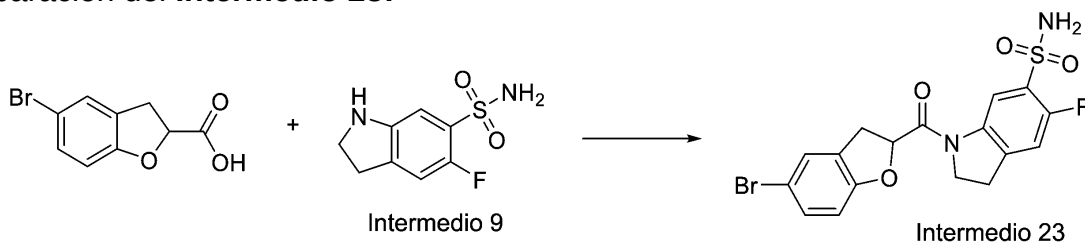
[0251] Se preparó el **Intermedio 22** de manera similar al **Ejemplo 1** usando indolina-6-sulfonamida en lugar del **Intermedio 1** y ácido 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico en lugar del **Intermedio 2** (Método A). LC/MS: 423,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 36**:



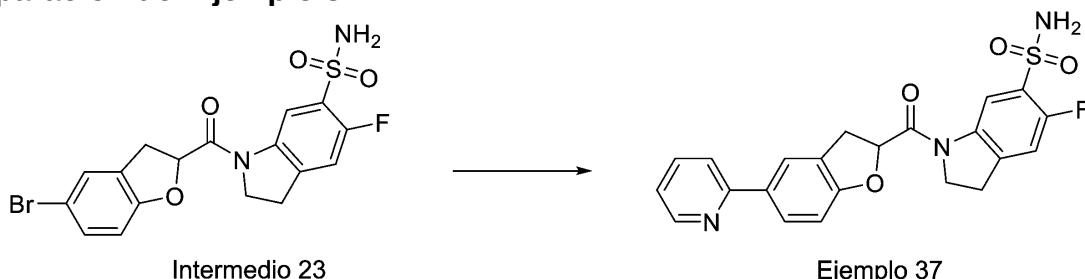
[0252] Se preparó el **Ejemplo 36** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 22** en lugar del **Intermedio 35**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 9,7, 6,5$ Hz, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,30 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H). LC/MS: 422,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 23**:



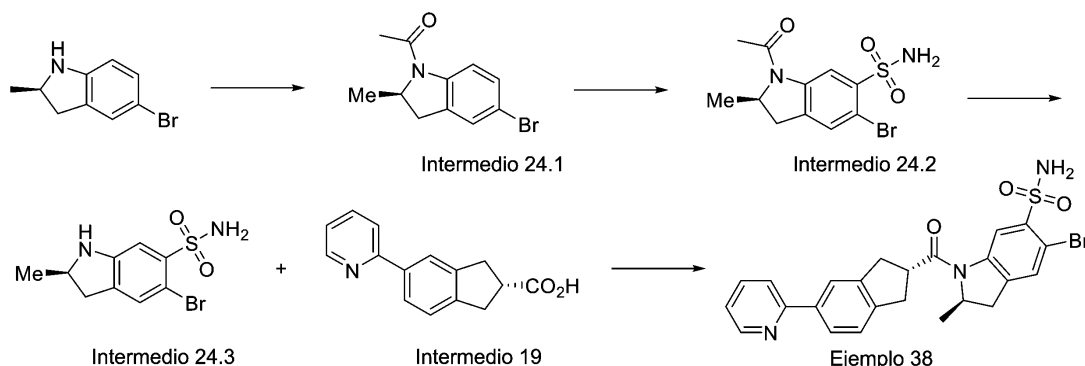
[0253] Se preparó el **Intermedio 23** de manera similar al **Intermedio 22** usando el **Intermedio 9** en lugar de indolina-6-sulfonamida. LC/MS: 441,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 37**:



[0254] Se preparó el **Ejemplo 37** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 23** en lugar del **Intermedio 22**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (dt, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,9, 2,8$ Hz, 3H), 7,90 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,40 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 9,7, 6,5$ Hz, 1H), 4,47 – 4,24 (m, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,31 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H). LC/MS: 440,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 38: (*R*)-5-bromo-2-metil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



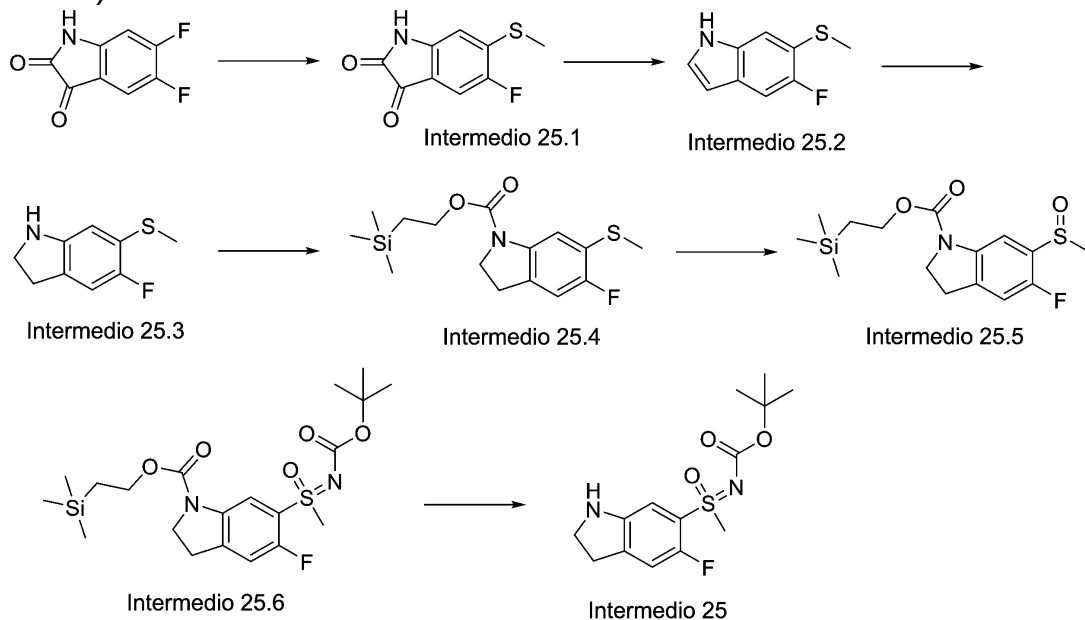
[0255] Se preparó el **Intermedio 24.1** de manera similar al **Intermedio 21.2** usando (R)-5-bromo-2-metilindolina en lugar del Intermedio 21.1 como material de partida. LC/MS: 254,0 [M+H].

[0256] Se preparó el **Intermedio 24.2** de manera similar al **Intermedio 21.3** usando el **Intermedio 24.1** en lugar del **Intermedio 21.2** como material de partida. LC/MS: 333,0 [M+H].

[0257] Se preparó el **Intermedio 24.3** de manera similar al **Intermedio 21.4** usando el **Intermedio 24.2** en lugar del **Intermedio 21.3** como material de partida. LC/MS: 291,0 [M+H].

[0258] Se preparó el **Ejemplo 38** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **Intermedio 24.3** en lugar del **Intermedio (R)-21** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,10 – 7,91 (m, 3H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,45 (q, J = 6,1, 4,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,90 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,77 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 3,47-3,32 (m, 3H), 3,13 (dd, J = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 512,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 25**: ((5-fluoroindolin-6-il)(metil)(oxo)-l6-sulfaniliden)carbamato de *terc*-butilo



[0259] Preparación del **Intermedio 25.1**: A una solución de 5,6-difluoroindolina-2,3-diona (200 g, 1,09 mol) en DMF (5 V) se le añadió metanotiolato de sodio (153 g, 2,0 equiv). La solución se agitó a 80 °C durante 16 horas, momento en el que se añadió agua (15 V), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Las fracciones orgánicas agrupadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el **Intermedio 25.1** que se usó sin purificación adicional. LC/MS: 212,0 [M+H].

[0260] Preparación del **Intermedio 25.2**: A una solución del **Intermedio 25.1** (100 g, 473 mmol) en THF (6 V) a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (35,9 g, 2,0 equiv). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, momento en el cual la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición secuencial de agua (38 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (38 ml) y agua (114 ml). El residuo crudo se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo crudo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25.2**. LC/MS: 182,0 [M+H].

[0261] Preparación del **Intermedio 25.3**: A una solución del **Intermedio 25.2** (26 g, 143 mmol) en ácido acético (5 V) se añadió cianoborohidruro de sodio (27,1 g, 3,0 equiv). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el cual se añadió agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25.3**. LC/MS: 184,1 [M+H].

[0262] Preparación del **Intermedio 25.4**: A una solución del **Intermedio 25.3** (20,0 g, 109 mmol) en THF (6 V) se añadió 1-[2-(trimetilsilil)etoxioxicarboniloxi]pirrolidin-2,5-diona (56,6 g, 2,0 equiv) y DMAP (13,3 g, 1,0 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el cual se añadió agua (100 ml), y el residuo se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25.4**. LC/MS: 328,1 [M+H].

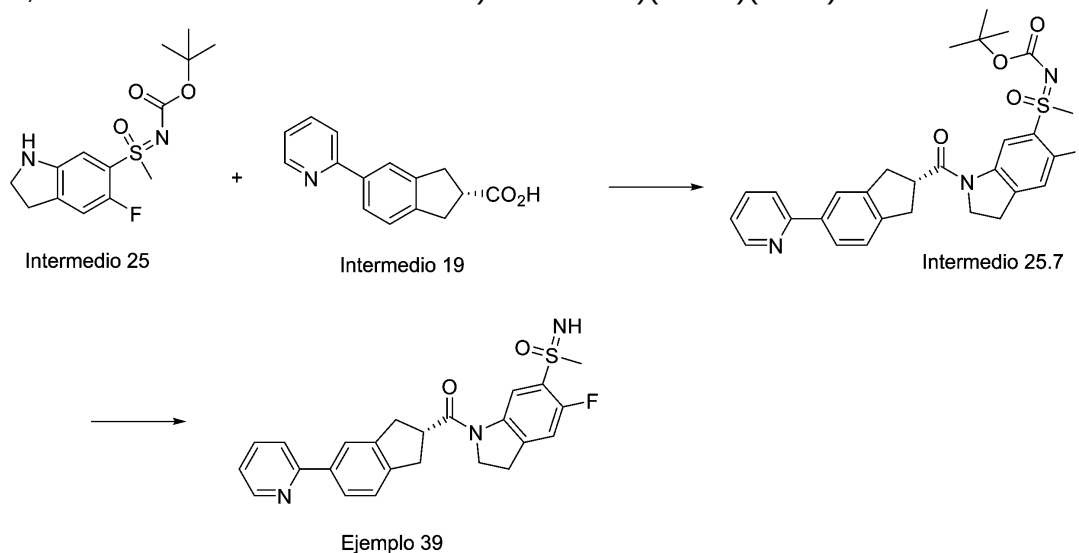
[0263] Preparación del **Intermedio 25.5**: A una solución del **Intermedio 25.4** (20,0 g, 61 mmol) en diclorometano (6 V) a 0 °C se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (13,6 g, 1,1 equiv). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, momento en el cual la reacción se filtró y el filtrado resultante se inactivó con una solución saturada de sulfito de sodio (100 ml). El residuo resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25.5**. LC/MS: 344,1 [M+H].

[0264] Preparación del **Intermedio 25.6**: A una solución del **Intermedio 25.5** (14,0 g, 40,7 mmol) endiclorometano (6 V) se añadió óxido de magnesio (8,21 g, 5,0 equiv), (diacetoxiyodo) benceno (19,7 g, 1,5 equiv), carbamato de *terc*-butilo (9,55 g, 2,0 equiv) y tetraacetato de dirodio (900 mg, 0,05 equiv). La mezcla se agitó a 40 °C durante

16 horas, momento en el cual se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25.6**. LC/MS: 459,2 [M+H].

[0265] Preparación del **Intermedio 25**: A una solución del **Intermedio 25.6** (2,0 g, 4,4 mmol) en THF (10 V) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 4,8 ml, 1,1 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 25**. LC/MS: 315,1 [M+H].

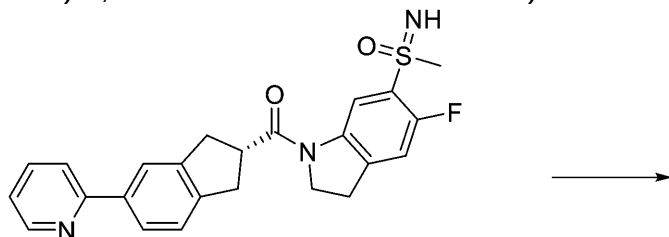
Preparación del Ejemplo 39 (Procedimiento general B): (5-fluoro-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolin-6-il)(imino)(metil)-λ⁶-sulfanona



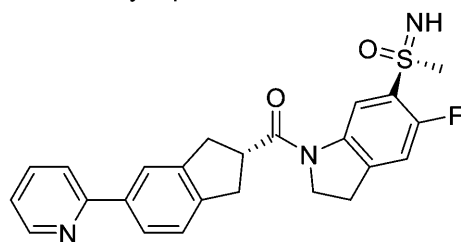
[0266] A una suspensión del **Intermedio 25** (500 mg, 1,6 mmol), **Intermedio 19** (381 mg, 1,0 equiv) y TCFH (535 mg, 1,2 equiv) en acetonitrilo (10 V) se añadió *N*-metilimidazol (0,63 ml, 5,0 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir el **Intermedio 25.7**. LC/MS: 536,2 [M+H].

[0267] Una solución del **Intermedio 25.7** (980 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (10 V) y ácido trifluoroacético (10 V) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el **Ejemplo 39**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83 – 3,71 (m, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 9H). LC/MS: 436,1 [M+H].

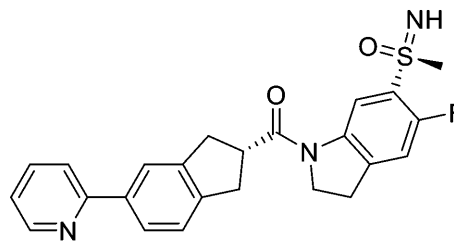
Preparación de los Ejemplos 40 (*R*)-(5-fluoro-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolin-6-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona **y** **41** (*S*)-(5-fluoro-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolin-6-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona



Ejemplo 39



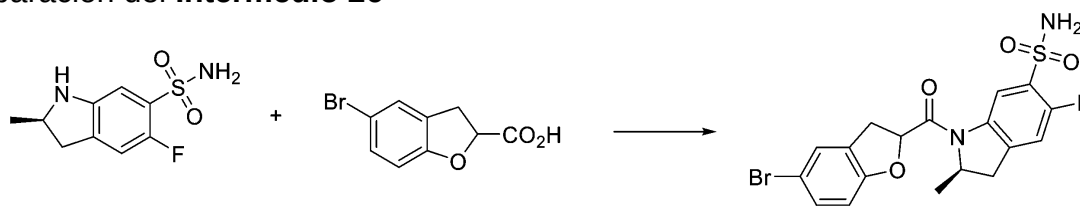
Ejemplo 40



Ejemplo 41

[0268] Se sometió al **Ejemplo 39** a separación mediante SFC quiral usando una columna OJ-H 4,6 x 100 mm, usando EtOH al 50 % como cosolvente. Se obtuvo el **Ejemplo 40** como el primer eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (dt, J = 9,7, 4,0 Hz, 2H), 8,01 – 7,86 (m, 4H), 7,44 – 7,23 (m, 3H), 4,57 (s, 1H), 4,35 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 5H), 3,13 (s, 3H). LC/MS: 436,1 [M+H]. Se obtuvo el **Ejemplo 41** como el segundo eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 – 8,65 (m, 1H), 8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 3H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,45 – 7,27 (m, 3H), 4,35 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,75 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,30 (p, J = 7,7 Hz, 5H), 3,22 (s, 3H). LC/MS: 436,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 26**

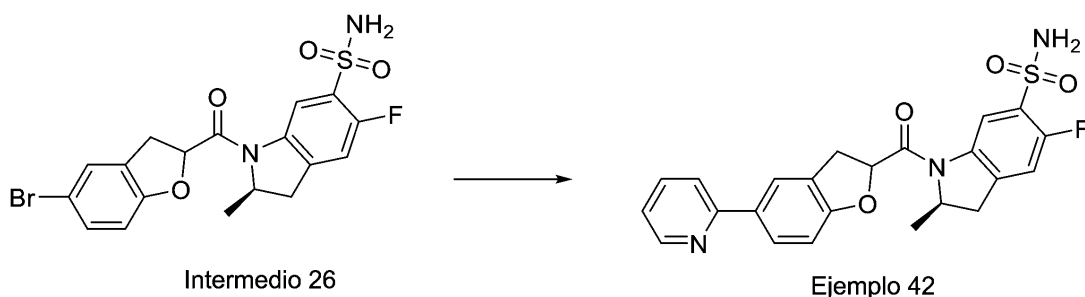


Intermedio (R)-21

Intermedio 26

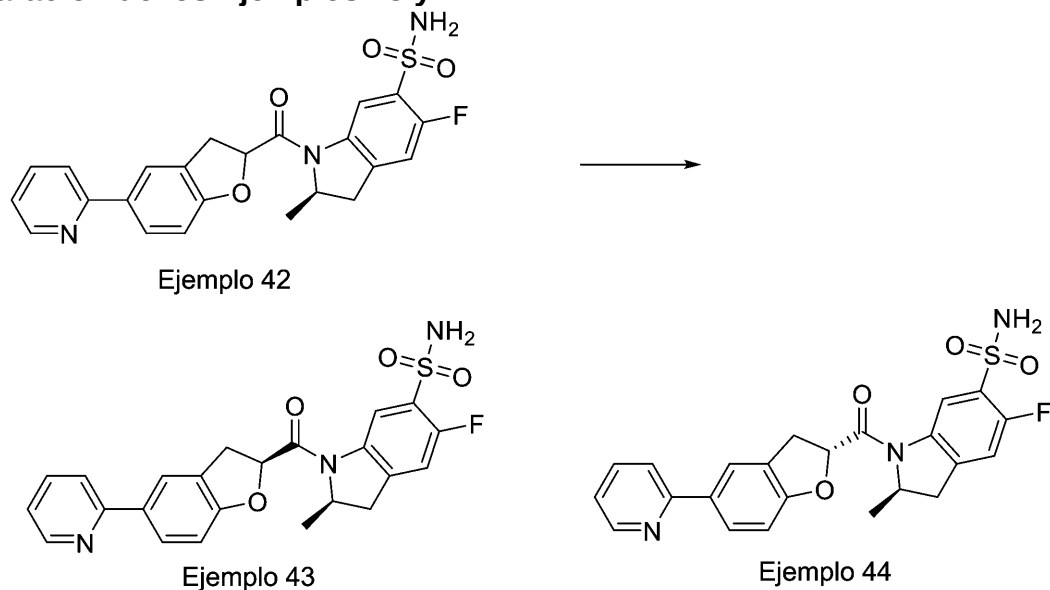
[0269] Se preparó el **Intermedio 26** de manera similar al **Intermedio 23** usando el **Intermedio (R)-21** en lugar del **Intermedio 9** como material de partida. LC/MS: 455,0 [M+H].

Preparación del Ejemplo 42: (*R*)-5-fluoro-2-metil-1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0270] Se preparó el **Ejemplo 42** de manera similar al **Ejemplo 36** usando el **Intermedio 26** en lugar del **Intermedio 22** como material de partida (Procedimiento general A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 9,0 Hz, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,00 (t, J = 11,4, 8,5 Hz, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 5,05 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,72 – 3,45 (m, 3H), 2,84 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H). LC/MS: 454,1 [M+H].

Preparación de los Ejemplos 43 y 44:

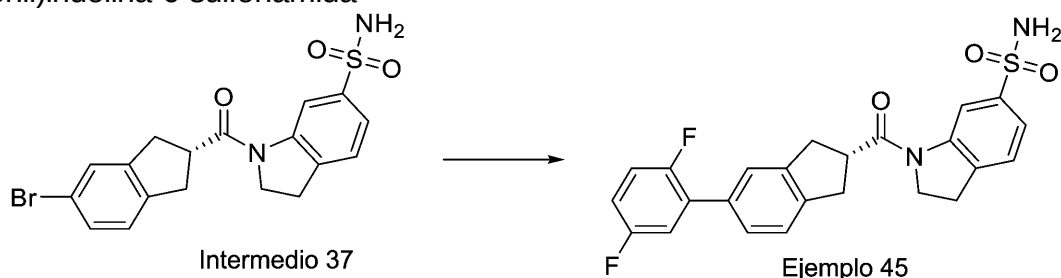


[0271] Se sometió al **Ejemplo 42** a purificación SFC quiral usando de columna OD-H 4,6 x 100 mm usando MeOH al 50 % como cosolvente.

[0272] Se obtuvo el **Ejemplo 43** como el primer eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 9,9, 6,2 Hz, 1H), 4,96 – 4,86 (m, 1H), 2,84 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3H bajo pico de agua. LC/MS: 454,1 [M+H].

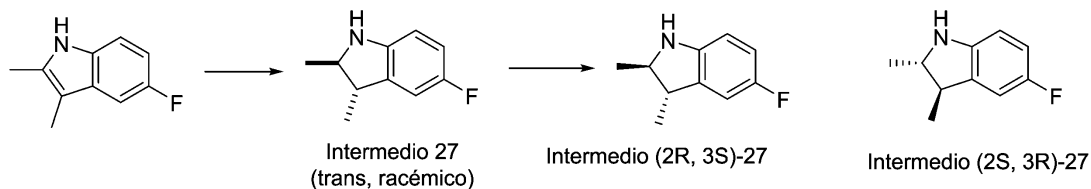
[0273] Se obtuvo el **Ejemplo 44** como el segundo eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 – 7,86 (m, 3H), 7,62 (s, 2H), 7,44 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 6,7, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 9,5, 6,6 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3H bajo pico de agua. LC/MS: 454,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 45: (*R*)-1-(5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0274] Se preparó el **Ejemplo 45** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 37** en lugar del **Intermedio 35** y ácido 2,5-difluorofenil borónico en lugar de ácido fenil borónico como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 4H), 7,27 (s, 2H), 4,33 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6H bajo pico de agua. LC/MS: 455,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

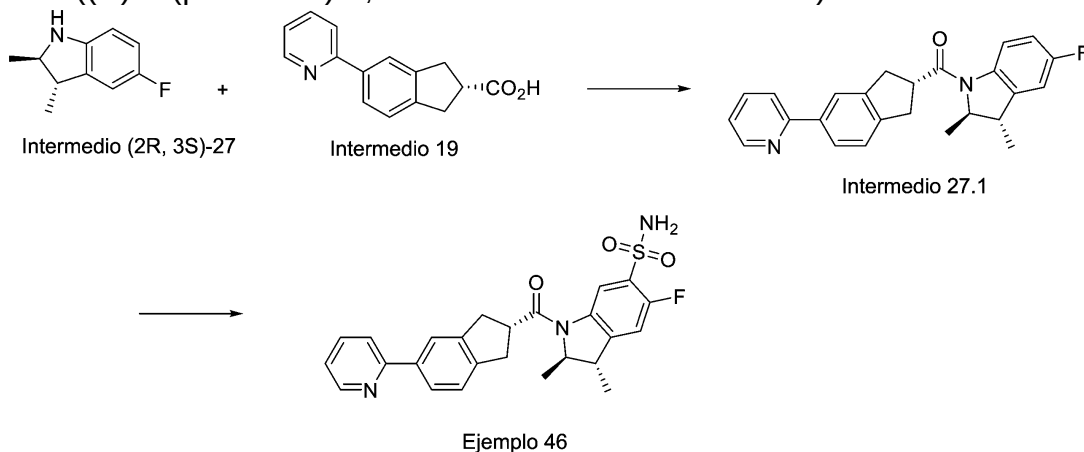
Preparación del Intermedio 27:



[0275] A una solución de 5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol (2 g, 12,3 mmol, 1 eq) en AcOH (7 V) se añadió NaBH_3CN (2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para dar el **Intermedio 27** trans, racémico. LC/MS: 166,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0276] Se sometió al **Intermedio 27** a purificación SFC quiral usando columna OJ-H con heptano-MTBE al 10 % como cosolvente para proporcionar el **Intermedio (2R,3S)-27** (primer eluyente, LC/MS: 166,1 $[\text{M}+\text{H}]$) y el **Intermedio (2S, 3R)-27** (segundo eluyente, LC/MS: 166,1 $[\text{M}+\text{H}]$).

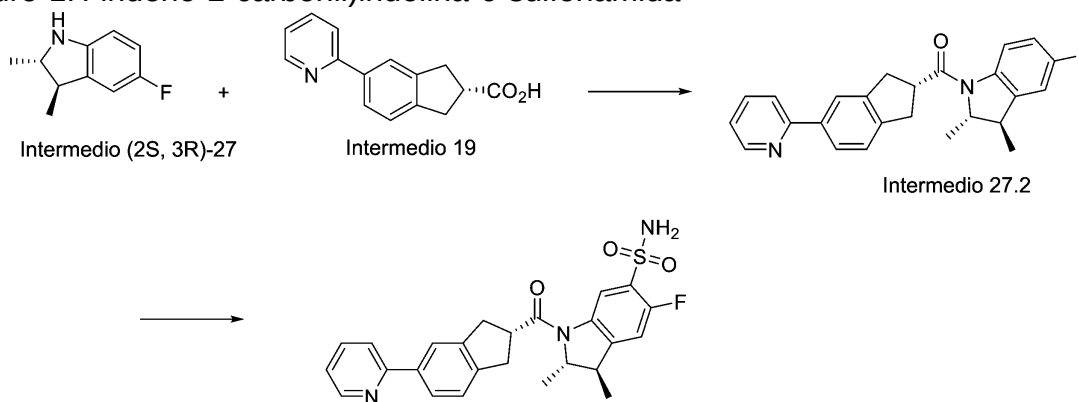
Preparación del Ejemplo 46 (Procedimiento general C): (2*R*,3*S*)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0277] Se preparó el **Intermedio 27.1** de manera similar al **Ejemplo 1** usando el **Intermedio (2R, 3S)-27** y el **Intermedio 19** como material de partida. LC/MS: 387,2 [M+H].

[0278] Se preparó el **Ejemplo 46** de manera similar al **Intermedio 21.3** usando el **Intermedio 27.1** como material de partida en lugar del **Intermedio 21.2**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 16,0, 8,9 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS: 466,2 [M+H].

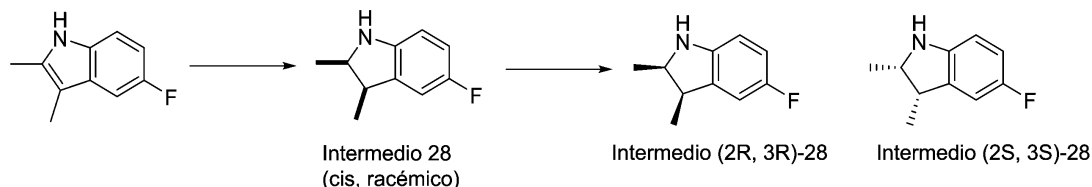
Preparación del Ejemplo 47: (2S,3R)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



Ejemplo 47

[0279] Se sintetizó el **Ejemplo 47** de manera similar al **Ejemplo 46** usando el **Intermedio (2S,3R)-27** como material de partida en lugar del **Intermedio(2R,3S)-27** (Procedimiento general C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 19,6, 9,4 Hz, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 4,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,27 – 2,99 (m, 5H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC/MS: 466,2 [M+H].

Preparación del Intermedio 28:

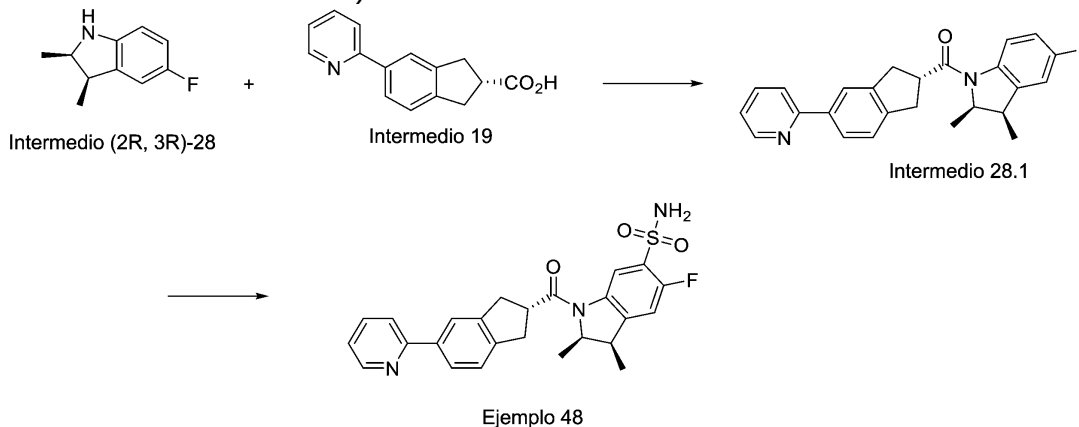


[0280] A una solución de 5-fluoro-2,3-dimetil-1H-indol (5 g, 30,6 mmol, 1 eq) en AcOH (30 ml) y HClO_4 (30,8 g, 306,4 mmol, 18,5 ml, 10 eq) se añadió Pd/C (20 % molar). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas en H_2 (15 psi). Después de enfriar hasta 0 °C, la mezcla se basificó mediante NaOH 6 N hasta pH = 9. La mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en

columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir **Intermedio 28** cis, racémico. LC/MS: 166,1 [M+H].

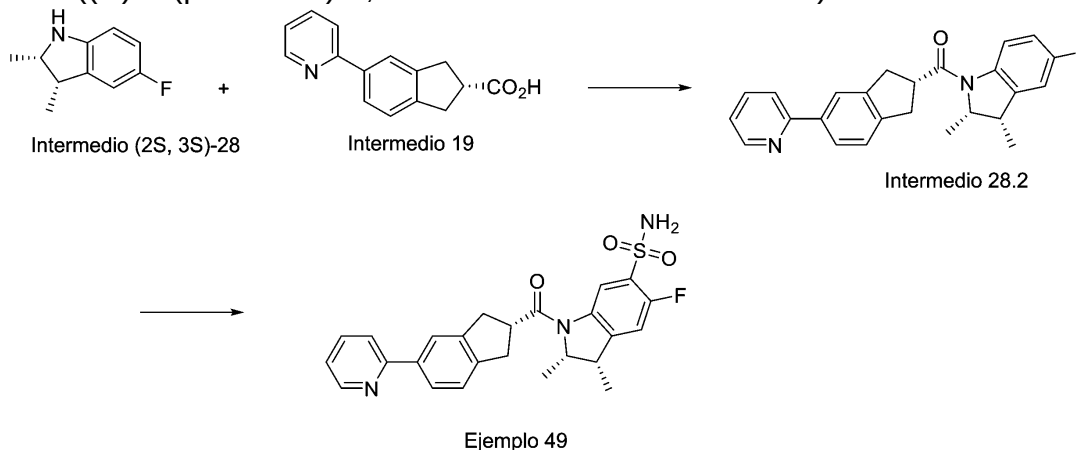
[0281] Se sometió el **Intermedio 28** a purificación SFC quiral usando columna OJ-H con heptano-MTBE al 10 % como cosolvente para proporcionar el **Intermedio (2R,3R)-28** (primer eluyente, LC/MS: 166,1 [M+H]) y el **Intermedio (2S, 3S)-28** (segundo eluyente, LC/MS: 166,1 [M+H]).

Preparación del Ejemplo 48: (2R,3R)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0282] Se preparó el **Ejemplo 48** de manera similar al **Ejemplo 46** usando el **Intermedio (2R,3R)-28** en lugar del **Intermedio (2R,3S)-27** como material de partida (Procedimiento general C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 1H), 8,21 – 8,00 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 2H), 4,89 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 25,1, 15,6, 9,2 Hz, 2H), 3,55 – 3,34 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 16,0, 8,6 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 16,4, 7,6 Hz, 1H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 6,4 Hz, 3H). LC/MS: 466,2 [M+H].

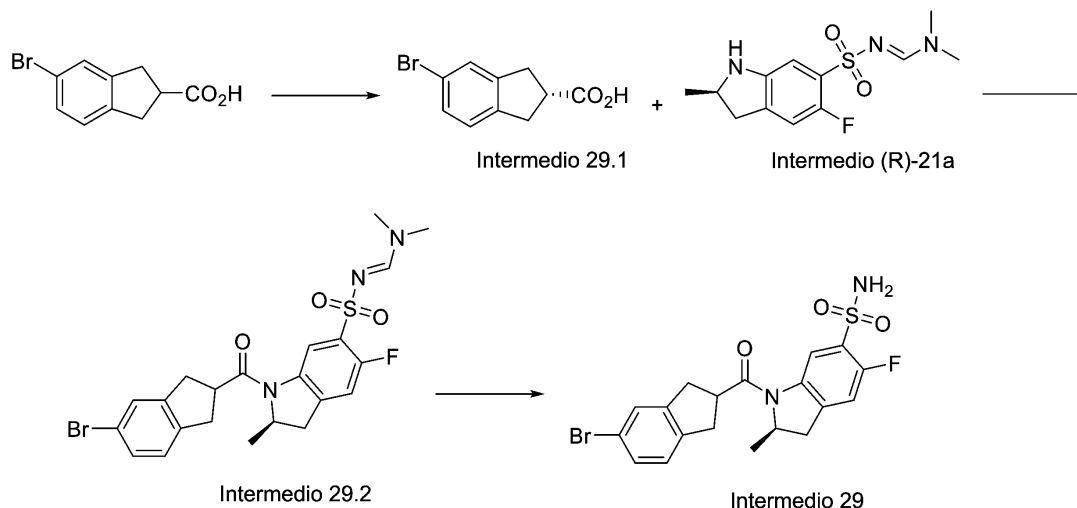
Preparación del Ejemplo 49 (Procedimiento general C): (2S,3S)-5-fluoro-2,3-dimetil-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0283] Se preparó el **Ejemplo 49** de manera similar al **Ejemplo 46** usando el **Intermedio(2S,3S)-28** en lugar del **Intermedio (2R,3S)-27** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H),

8,15 – 8,03 (m, 2H), 7,96 – 7,82 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 21,6, 8,8$ Hz, 2H), 4,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,75 (dp, $J = 15,3, 7,8, 7,4$ Hz, 2H), 3,45 (ddd, $J = 31,5, 16,2, 8,1$ Hz, 2H), 3,21 (ddd, $J = 36,4, 16,1, 8,0$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC/MS: 466,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 29**:

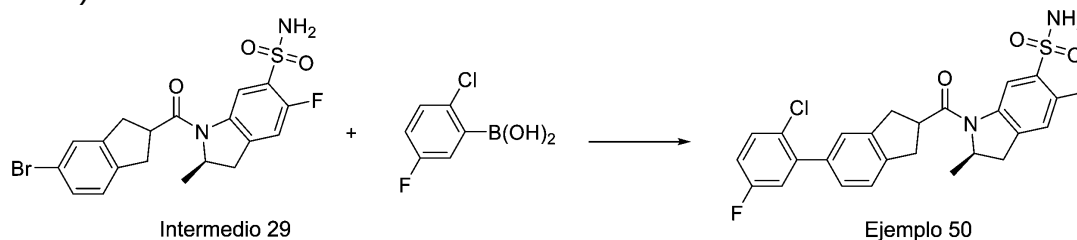


[0284] Preparación del **Intermedio 29.1**: Se sometió el ácido 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico a purificación SFC quiral usando columna IB con MeOH al 5 % como cosolvente. El segundo eluyente se recolectó para proporcionar el **Intermedio 29.1**. LC/MS: 263,0 [M+Na].

[0285] Preparación del **Intermedio 29.2**: Se preparó el **Intermedio 29.2** de manera similar al **Intermedio (R) -21b** empleando el **Intermedio 29.1** como material de partida en lugar del **Intermedio 19**. LC/MS: 508,1 [M+H].

[0286] Preparación del **Intermedio 29**: A una solución del **Intermedio 29.2** (1,0 g, 1,98 mmol) en THF (5 V) se añadió hidrato de hidrazina (50 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 29**. LC/MS: 453,0 [M+H].

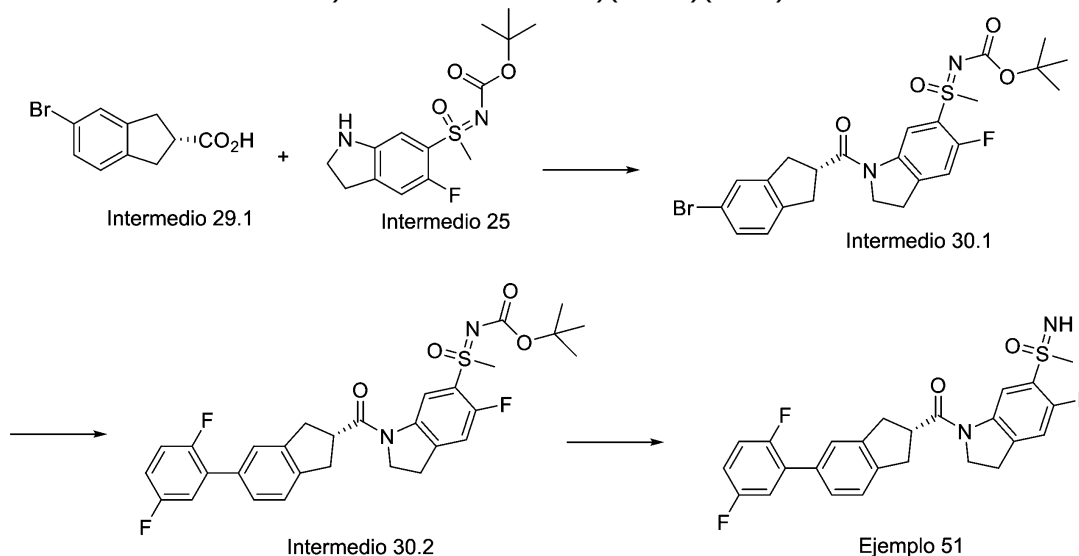
Preparación del Ejemplo 50: (R)-1-((R)-5-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-5-fluoro-2-metilindolina-6-sulfonamida



[0287] Se preparó el **Ejemplo 50** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 29** y ácido 2-cloro-5-fluorofenil borónico como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,29 (t, 3H), 7,23 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 4,89 (q, $J = 7,7, 7,1$ Hz, 1H), 3,76 (p, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 16,9, 9,0$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 15,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,11 (dd,

$J = 16,2, 7,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), $2,79 \text{ (d, } J = 16,9 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $1,28 \text{ (d, } J = 6,1 \text{ Hz, } 3\text{H})$. LC/MS: 503,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 51 (Procedimiento general B): (1-((*R*)-5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-5-fluoroindolin-6-il)(imino)(metil)- λ^6 -sulfanona

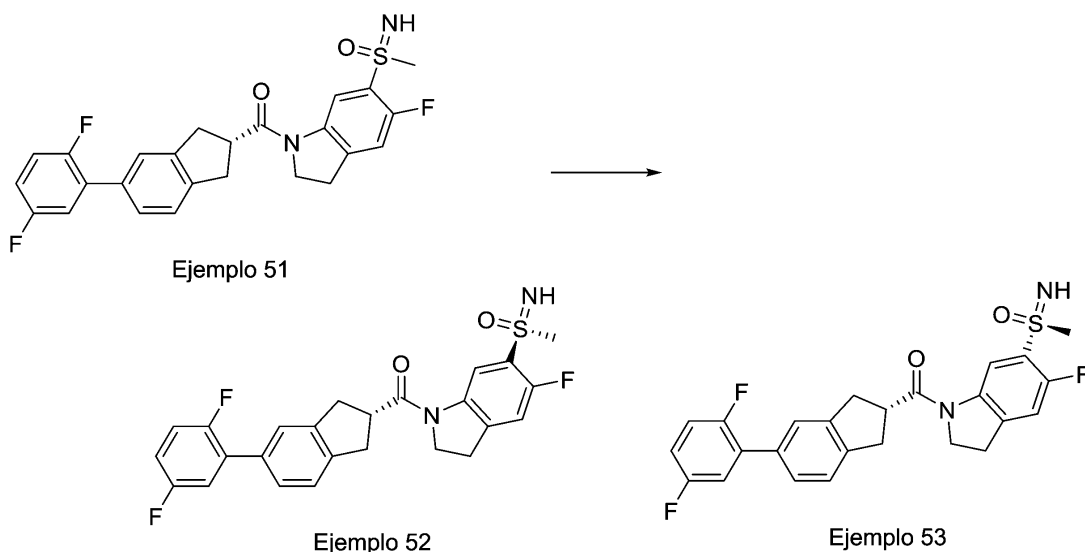


[0288] Se preparó el **Intermedio 30.1** de manera similar al **Intermedio 25.8** usando el **Intermedio 29.1** como material de partida en lugar del **Intermedio 19**. LC/MS: 537,1 [M+H].

[0289] Se preparó el **Intermedio 30.2** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 30.1** y ácido 2,5-difluorofenil borónico como materiales de partida. LC/MS: 571,2 [M+H].

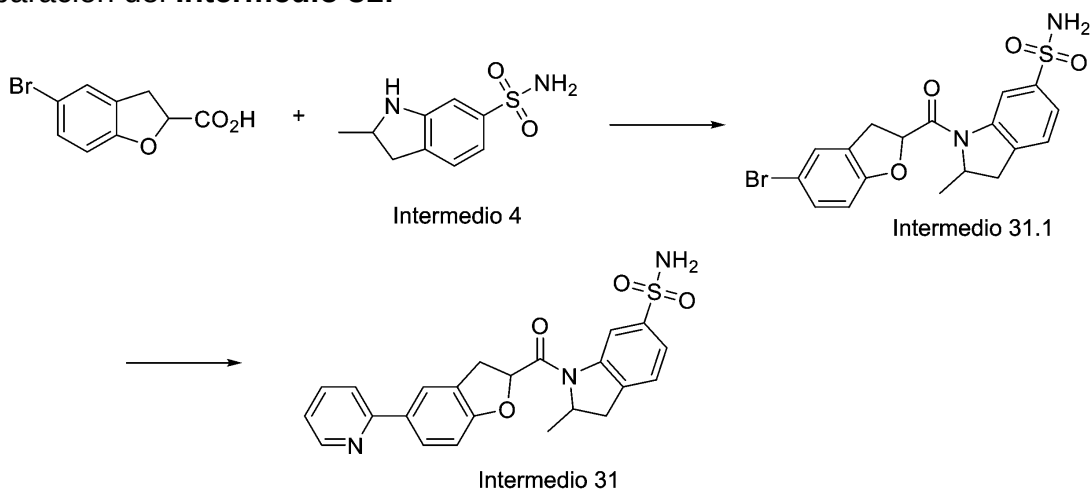
[0290] El **Intermedio 30.2** (106 mg, 0,19 mmol) se disolvió en diclorometano (5 V) y ácido trifluoroacético (5 V). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar el **Ejemplo 51**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 6,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,48 – 7,30 (m, 7H), 7,30 – 7,15 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 8,6 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 3,75 (p, $J = 7,9 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,44 – 3,14 (m, 9H). LC/MS: 471,2 [M+H].

Preparación de los Ejemplos 52 y 53:



[0291] Se sometió al **Ejemplo 51** purificación SFC quiral usando columna OJ-H con EtOH al 40 % como cosolvente. Se obtuvo el **Ejemplo 52** como el primer eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 7H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 4,34 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,28 (q, J = 7,6, 6,5 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H). LC/MS: 471,2 [M+H]. Se obtuvo el **Ejemplo 53** como el segundo eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 7H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 4,34 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,75 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 6H), 3,14 (s, 3H). LC/MS: 471,2 [M+H].

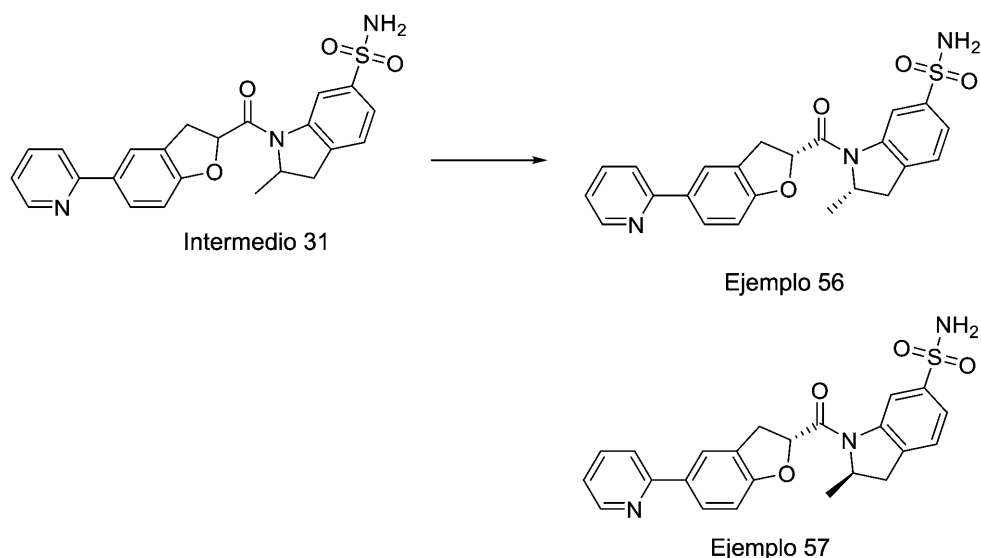
Preparación del **Intermedio 31**:



[0292] Se preparó el **Intermedio 31.1** de manera similar al **Intermedio 22** usando el **Intermedio 4** como material de partida en lugar de indolina-6-sulfonamida. LC/MS: 437,0 [M+H].

[0293] Se preparó el **Intermedio 31** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 31.1** como material de partida en lugar del **Intermedio 35**. LC/MS: 436,1 [M+H].

Preparación de los Ejemplos 56 y 57:

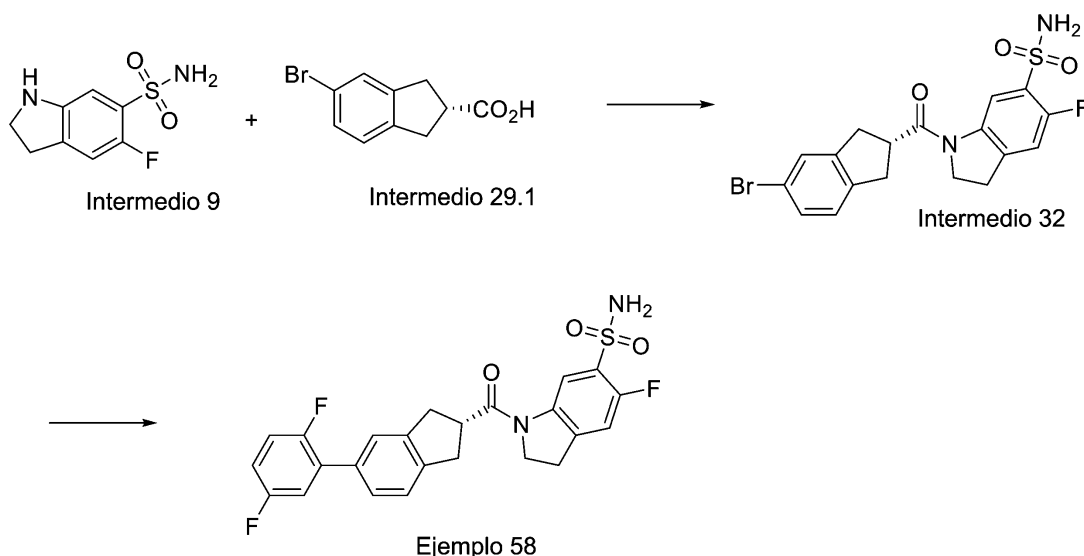


[0294] Se sometió al **Intermedio 31** a purificación mediante SFC quiral usando una columna de OJ-H 4,6 x 100 mm con MeOH-DEA al 45 % como cosolvente.

[0295] Se obtuvo el **Ejemplo 56** como el segundo eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (ddd, J = 4,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,87 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,28 (ddd, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 10,0, 6,2 Hz, 1H), 4,91 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 15,8, 9,8 Hz, 1H), 3,50 (dt, J = 14,9, 6,8 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 436,1 [M+H].

[0296] Se obtuvo el **Ejemplo 57** como el primer eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (ddd, J = 4,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,87 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,28 (ddd, J = 7,2, 4,8, 1,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 15,8, 6,5 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 17,8, 9,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 436,1 [M+H].

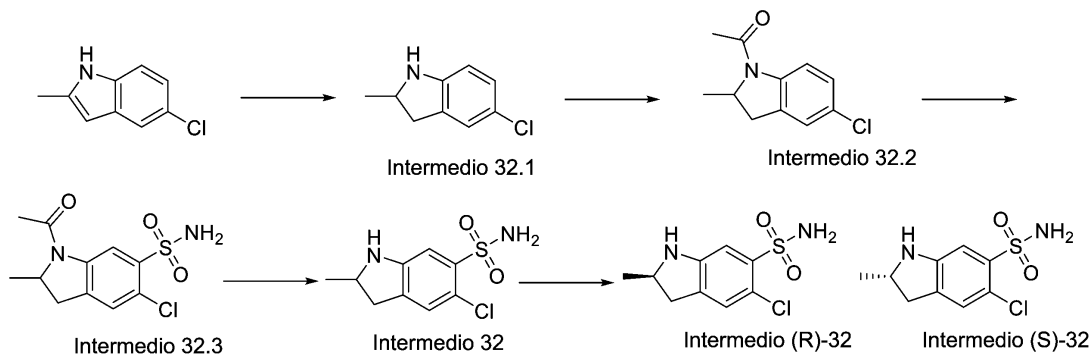
Preparación del Ejemplo 58: (*R*)-1-(5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-5-fluoroindolina-6-sulfonamida



[0297] Se preparó el **Intermedio 32** de una manera similar al **Intermedio 29** usando el **Intermedio 9** y el **Intermedio 29.1** como materiales de partida. LC/MS: 439,0 [M+H].

[0298] Se preparó el **Ejemplo 58** de manera similar al **Ejemplo 50** usando el **Intermedio 32** y ácido 2,5-difluorofenil borónico como materiales de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 5H), 7,25 (dq, *J* = 8,9, 5,1, 4,3 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6H bajo pico de agua. LC/MS: 473,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 33**:



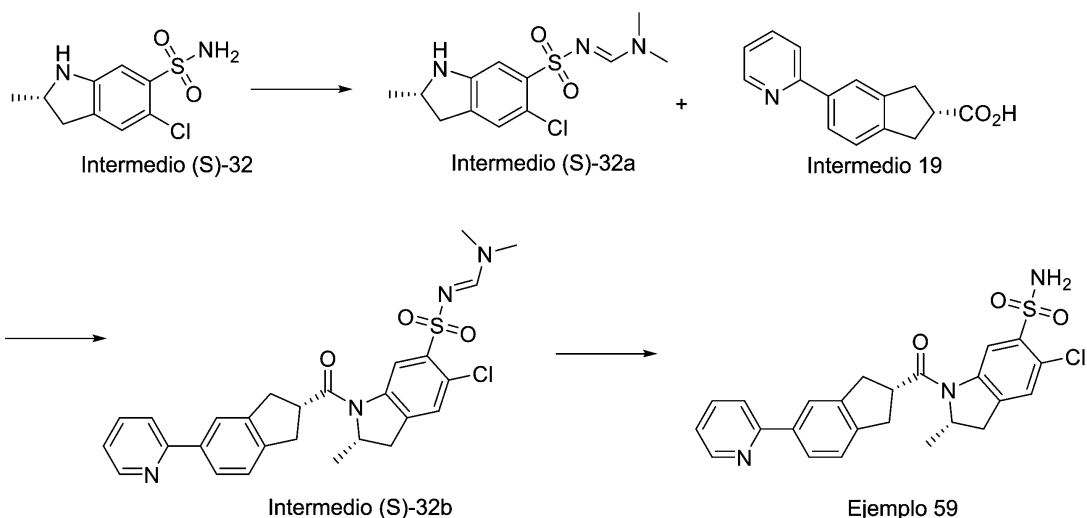
[0299] Se preparó el **Intermedio 32** de manera similar al **Intermedio 21** usando 5-cloro-2-metilindol en lugar de 5-fluoro-2-metilindol como material de partida. LC/MS: 247,0 [M+H].

[0300] Se sometió al **Intermedio 32** a separación por SFC quiral usando columna ChiralPak IG con MeOH al 60 % como cosolvente.

[0301] Se obtuvo el **Intermedio (R)-32** como el primer eluyente. LC/MS: 247,0 [M+H].

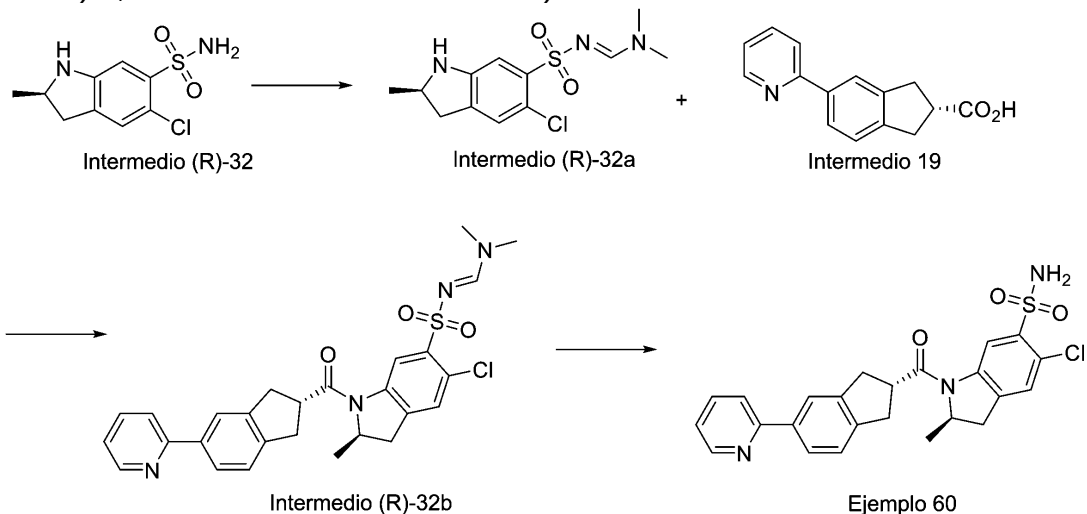
[0302] Se obtuvo el **Intermedio (S)-32** como el segundo eluyente. LC/MS: 247,0 [M+H].

Preparación del Ejemplo 59 (Procedimiento general B): (S)-5-cloro-2-metil-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



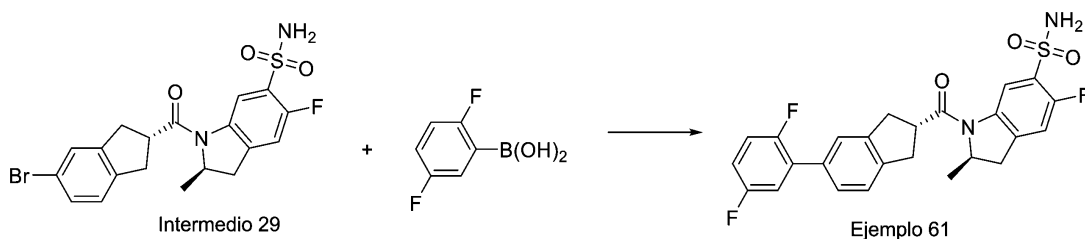
[0303] Se preparó el **Ejemplo 59** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **Intermedio (S)-32** y el **Intermedio 19** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,72 – 8,62 (m, 1H), 8,05 – 7,85 (m, 4H), 7,59 – 7,32 (m, 5H), 4,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,53 – 3,06 (m, 6H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 468,2 [M+H].

Preparación del Ejemplo 60 (Procedimiento general B): (*R*)-5-cloro-2-metil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



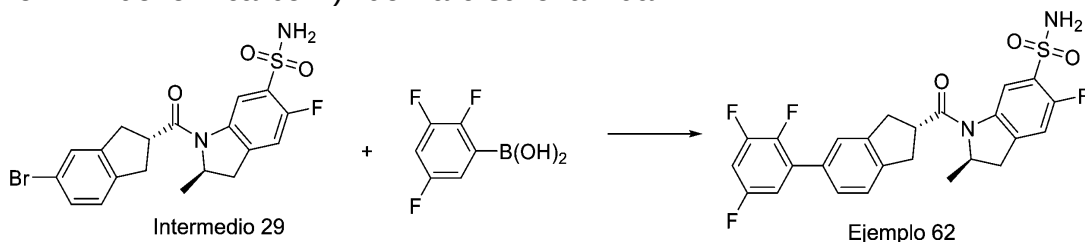
[0304] Se preparó el **Ejemplo 60** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **Intermedio (R)-32** y el **Intermedio 19** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (dt, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,11 – 7,80 (m, 4H), 7,62 – 7,26 (m, 5H), 4,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,78 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,46 (dtd, J = 22,5, 15,3, 13,7, 8,1 Hz, 3H), 3,28 (dd, J = 16,1, 8,5 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 16,3, 7,7 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 468,2 [M+H].

Preparación del Ejemplo 61: (*R*)-1-((*R*)-5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-5-fluoro-2-metilindolina-6-sulfonamida



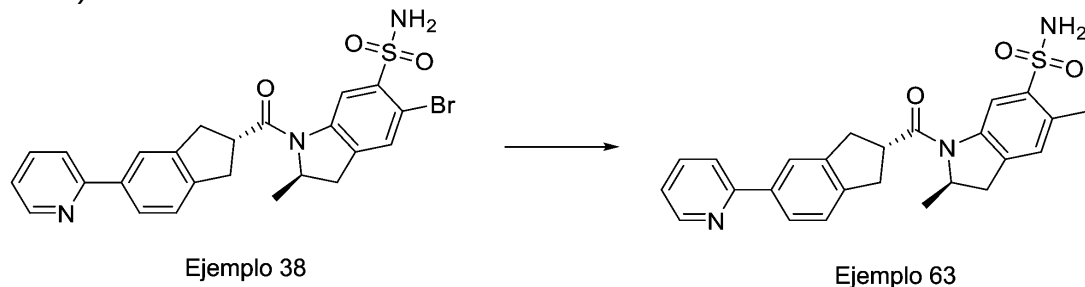
[0305] Se preparó el **Ejemplo 61** de manera similar al **Ejemplo 50** usando ácido 2,5-difluorofenil borónico en lugar de ácido 2-cloro-5-fluorofenil borónico como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 5H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 4,88 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 17,0, 8,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 15,9, 8,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 16,1, 7,7 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2H bajo pico de agua. LC/MS: 487,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 62: (*R*)-5-fluoro-2-metil-1-((*R*)-5-(2,3,5-trifluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



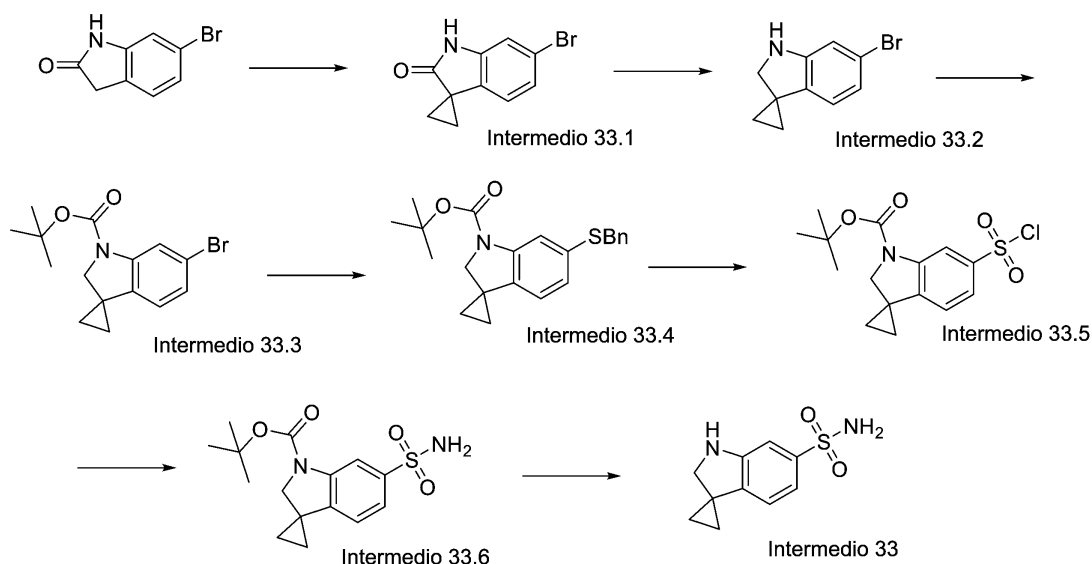
[0306] Se preparó el **Ejemplo 62** de manera similar al **Ejemplo 50** usando ácido 2,3,5-trifluorofenil borónico en lugar de ácido 2-cloro-5-fluorofenil borónico como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,54 (dd, J = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 16,1, 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3H bajo pico de agua. LC/MS: 505,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 63: (*R*)-2,5-dimetil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0307] A una solución del **Ejemplo 38** (40 mg, 0,047 mmol) en DMF (10 V) se añadió tetrametiltilin (5 equiv). La mezcla se roció con argón durante 10 minutos y después se calentó hasta 90 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 1 hora, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el **Ejemplo 63**.

Preparación del Intermedio 33:



[0308] A una solución de 6-bromoindolina-2-ona (10 g, 47,2 mmol, 1 eq) y diisopropilamina (10,5 g, 103,7 mmol, 14,6 ml, 2,2 eq) en THF (100 ml) a -40°C se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 41,5 ml, 2,2 eq) gota a gota. La mezcla se agitó durante 45 minutos a -40°C , después se añadió 1,2-dibromoetano (26,5 g, 141,4 mmol, 10,6 ml, 3 eq) gota a gota y la agitación continuó durante 16 horas mientras la temperatura se elevó lentamente a 20°C . La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl (100 ml) 2 N, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica combinada se concentró hasta secarse para dar residuo. El residuo se purificó por MPLC inversa (Agela C18 800 g de sílice, 35-65 % de etanol en hexano, gradiente durante 30 min) para proporcionar el **Intermedio 33.1**. LC/MS: 238,0 [M+H].

[0309] A una solución de **Intermedio 33.1** (3 g, 12,6 mmol, 1 eq) en THF (60 ml) se añadió LiAlH_4 (1,4 g, 37,8 mmol, 3 eq) a 0°C . La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriarse a 0 - 10°C , se añadieron 1,5 ml de agua, 1,5 ml de NaOH 1 N y 4,5 ml de agua a la solución. La mezcla se filtró a través de diatomita y el filtrado se concentró al vacío para producir el **Intermedio 33.2** (LC/MS: 224,0 [M H]), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0310] A una solución del **Intermedio 32.2** (1,9 g, 8,4 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se añadió TEA (1,3 g, 12,7 mmol, 1,7 ml, 1,5 eq) y Boc_2O (2,7 g, 12,7 mmol, 2,9 ml, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 30°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 33.3** LC/MS: 324,0 [M+H].

[0311] A una solución del **Intermedio 33.3** (2,6 g, 8,1 mmol, 1 eq) en dioxano (50 ml) se añadió BnSH (1,5 g, 12,0 mmol, 1,4 ml, 1,5 eq), DIEA (2,0 g, 16,0 mmol, 2,7 ml, 2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (367,1 mg, 400,9 μmol , 0,05 eq) y Xantphos (464,0 mg, 801,9 μmol , 0,1 eq). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para obtener el producto crudo, que se purificó

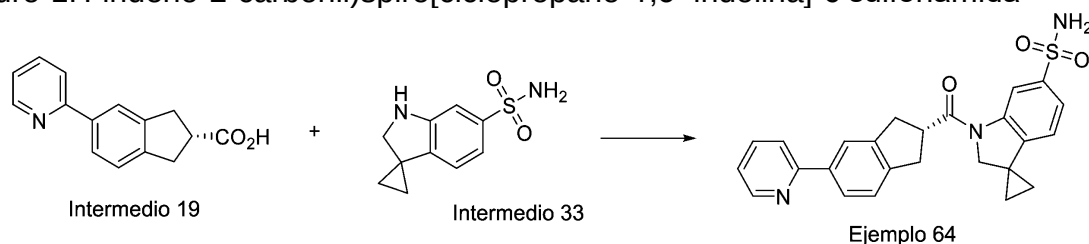
mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para obtener el **Intermedio 33.4**. LC/MS: 368,2 [M+H].

[0312] A una solución del **Intermedio 33.4** (1,5 g, 4,0 mmol, 1 eq) en AcOH (15 ml) y agua (5 ml) se añadió NCS (1,6 g, 12,2 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. Se añadieron 30 ml de agua a la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica combinada se concentró hasta secarse para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para obtener el **Intermedio 33.5**. LC/MS: 344,1 [M+H].

[0313] Una solución de **Intermedio 33.5** (1,0 g, 3,0 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) y NH₃.H₂O (5 ml, 30 % de pureza) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF. Después, se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción, se formó el precipitado, el precipitado se recolectó mediante filtración, la torta de filtración se lavó con agua (10 ml x 2) y se secó a presión reducida para dar el **Intermedio 33.6**. LC/MS: 325,1 [M+H].

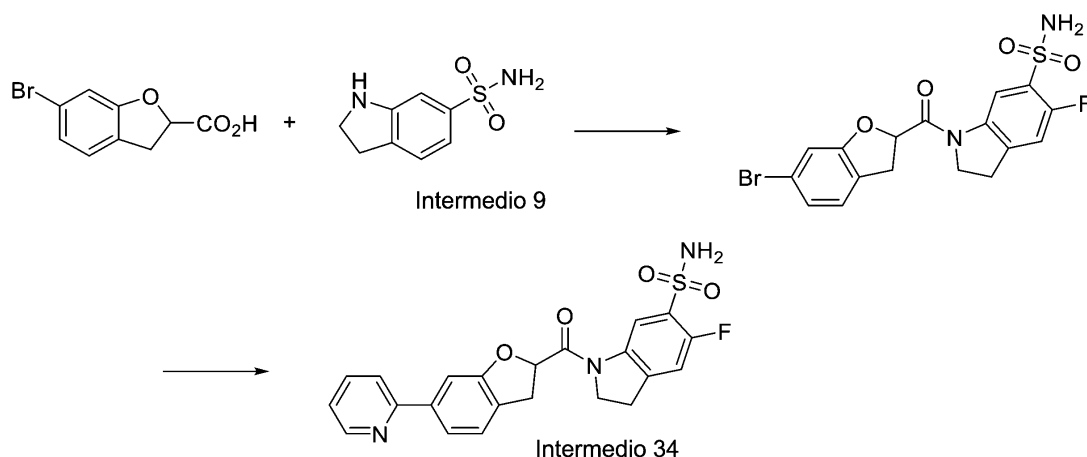
[0314] Una solución de **Intermedio 33.6** (880 mg, 2,7 mmol) en HCl 4 M/EtOAc (20 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración se lavó con EtOAc (5 ml x 2) y se secó a presión reducida para dar el **Intermedio 33**. LC/MS: 225,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 64 (Procedimiento general A): (*R*)-1'-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-6'sulfonamida



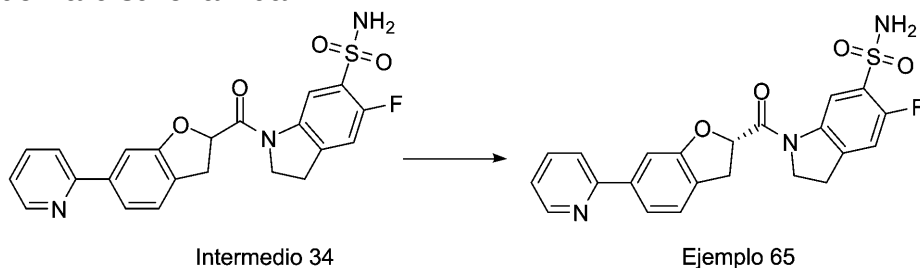
[0315] Se preparó el **Ejemplo 64** de manera similar al **Ejemplo 60** usando el **Intermedio 19** y el **Intermedio 33** como material de partida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (ddd, J = 4,7, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,81 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,68 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 1,33 – 1,09 (m, 4H). LC/MS: 446,2 [M+H].

Preparación del Intermedio 34:



[0316] Se preparó el **Intermedio 34** de manera similar al **Ejemplo 36** usando leando ácido 6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico y el **Intermedio 9** como materiales de partida. LC/MS: 440,1 [M+H].

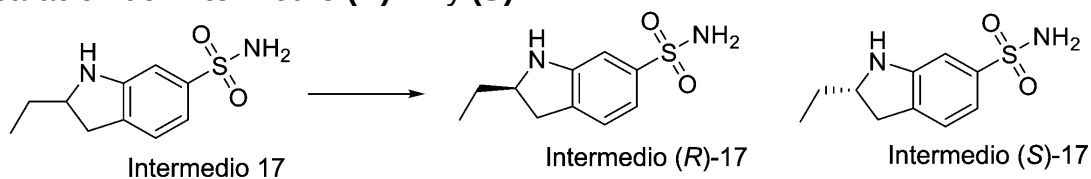
Preparación del Ejemplo 65: (S)-5-fluoro-1-(6-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0317] Se sometió al **Intermedio 34** a purificación SFC quiral usando una columna OD-H con MeOH al 50 % como cosolvente.

[0318] Se obtuvo el **Ejemplo 65** como el primer eluyente. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (dt, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 6,8, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,31 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2H bajo pico de agua. LC/MS: 440,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio (R)-17** y **(S)-17**:

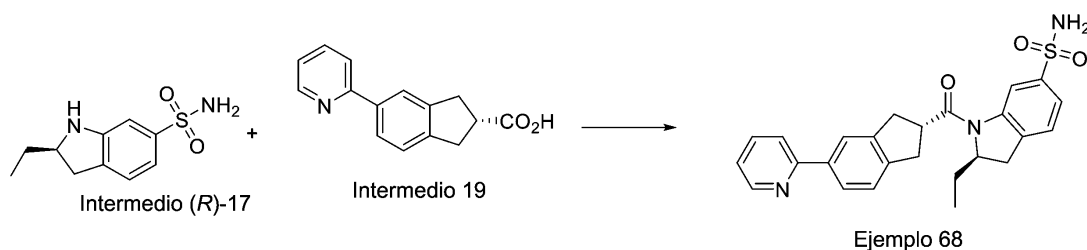


[0319] Se sometió al **Intermedio 17** a purificación SFC quiral usando columna ChiralPak IG con MeOH al 45 % como cosolvente.

[0320] Se recolectó el **Intermedio (R)-17** como el primer eluyente. LC/MS: 227,1 [M+H].

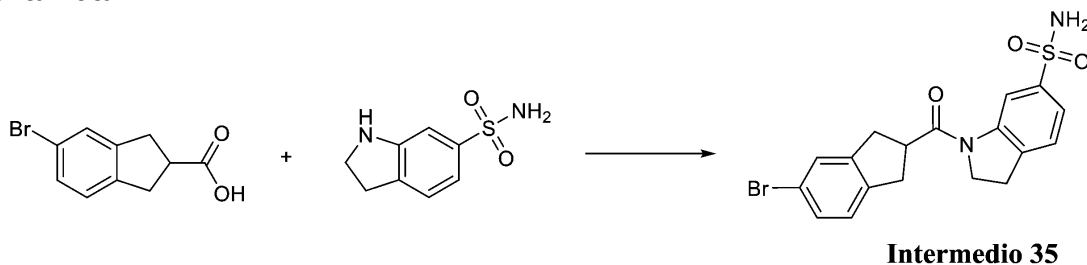
[0321] Se recolectó el **Intermedio (S)-17** como el segundo eluyente. LC/MS: 227,1 [M+H].

Preparación del Ejemplo 68 (Procedimiento general A): (R)-2-etil-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



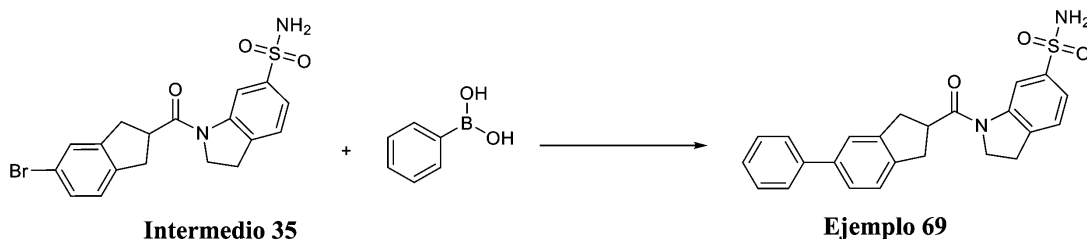
[0322] Se preparó el **Ejemplo 68** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **Intermedio (R) -17**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (dq, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,60 – 8,48 (m, 1H), 8,05 (td, J = 4,6, 4,2, 1,5 Hz, 2H), 7,99 – 7,85 (m, 2H), 7,51 (td, J = 6,8, 5,9, 2,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,72 (td, J = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 3,78 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,55 – 3,34 (m, 3H), 3,26 (dt, J = 17,1, 8,7 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 16,3, 7,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 1,78 – 1,46 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC/MS: 448,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Preparación del **Intermedio 35**: 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0323] Se preparó el **Intermedio 35** mediante el Procedimiento general A usando ácido 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico e indolina-6-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,23 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,72 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,21 (dt, J = 26,0, 7,5 Hz, 6H). LCMS: 420,96 $[\text{M}+\text{H}]$.

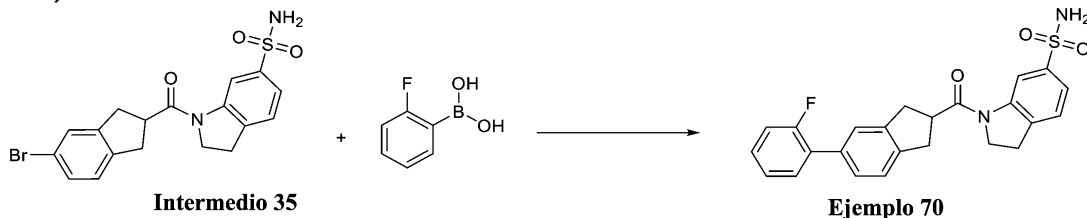
Preparación del **Ejemplo 69**: 1-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0324] A una solución agitada de **Intermedio 35** (30 mg, 0,071 mmol) en DMF (1 ml) y agua (0,2 ml) se añadió ácido fenilborónico (10,5 mg, 1,2 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12,3 mg, 0,15 equiv), carbonato de potasio (24,6 mg, 2,5 equiv). La mezcla se purgó con argón y después se calentó a 90 °C. Una vez completada la reacción (evaluada mediante LCMS). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 V) y agua (10 V). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío para obtener el crudo. El residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 69**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,55 – 7,20 (m,

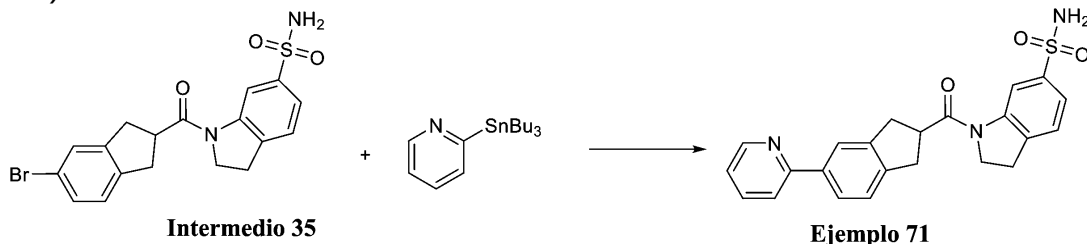
10H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,75 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,33 – 3,20 (m, 6H). LCMS: 419,06 [M+H].

Preparación del Ejemplo 70: 1-(5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0325] Se preparó el **Ejemplo 70** de manera similar al **Ejemplo 69** usando ácido (2-fluorofenil) borónico como material de partida en lugar de ácido fenilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,59 – 7,19 (m, 11H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,75 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,41 – 3,12 (m, 6H). LCMS: 437,04 [M+H].

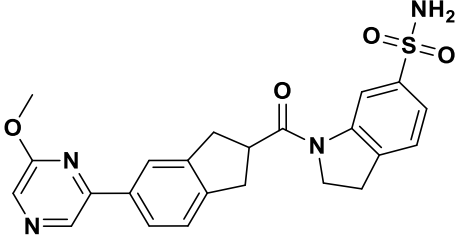
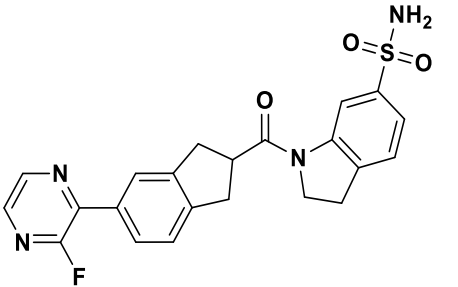
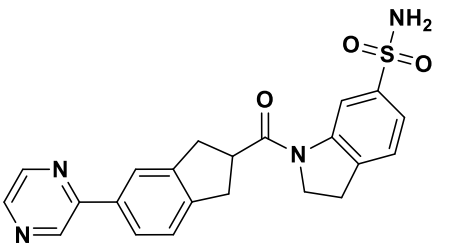
Preparación del Ejemplo 71: 1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

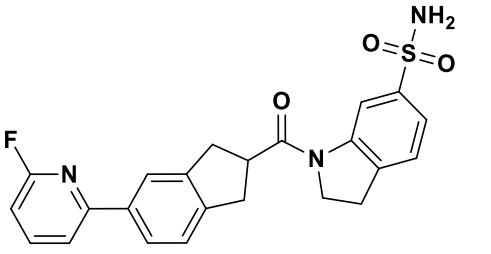
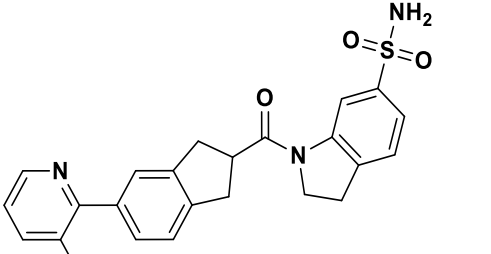
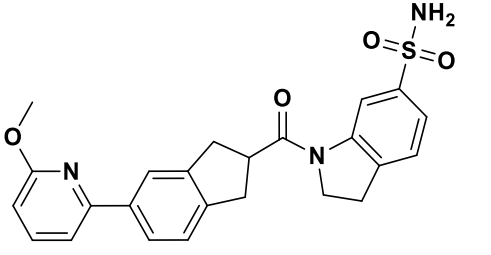


[0326] A una suspensión agitada de **Intermedio 35** (30 mg, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió tributil(2-piridil)estannano (41,8 mg, 1,6 equiv), bis (tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3,6 mg, 0,1 equiv). La mezcla se purgó con argón y después se calentó a 90 °C. Una vez completada la reacción (evaluada mediante LCMS). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 V) y agua (10 V). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío para obtener el crudo. El residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 71**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,02 – 7,82 (m, 4H), 7,55 – 7,33 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,76 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,35 – 3,22 (m, 6H). LCMS: 420,19 [M+H].

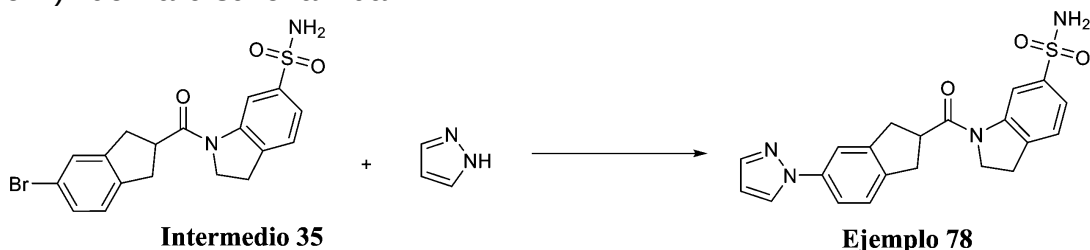
[0327] Los siguientes ejemplos en la Tabla 1E se prepararon de manera similar al **Ejemplo 71** usando estannanos de arilo adecuados en lugar de tributil(2-piridil)estannano como material de partida.

Tabla 1E

Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
72		451,13 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (p, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 3,30 (tt, <i>J</i> = 16,2, 8,5 Hz, 6H).
73		439,09 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,73 (dd, <i>J</i> = 4,9, 2,5 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,33 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 6H).
74		421,13 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,70 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (t, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,9, 3,9 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (p, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,28 (dd, <i>J</i> = 16,4, 8,1 Hz, 6H).

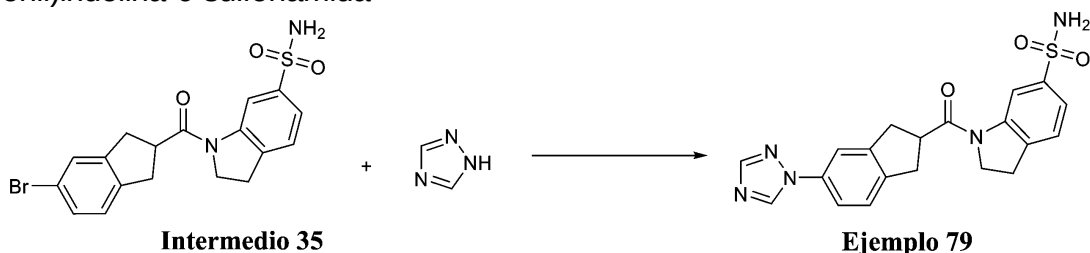
Ejemplo	Estructura	LC-MS	¹ H-NMR
75		438,11 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,06 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 18,4, 8,3 Hz, 3H), 7,51 – 7,34 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,11 (dd, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 3,28 (d, J = 10,5 Hz, 6H).
76		438,17 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,90 – 7,68 (m, 3H), 7,53 – 7,34 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 3,30 (dq, J = 18,0, 8,8, 8,4 Hz, 6H).
77		450,19 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,41 – 3,17 (m, 6H).

Preparación del Ejemplo 78: 1-(5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



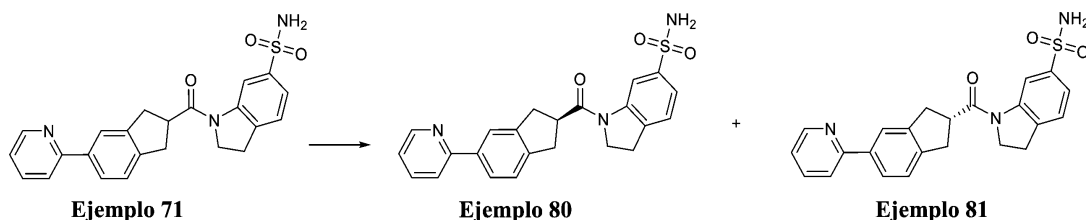
[0328] A una solución agitada del **Intermedio 35** (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 1H-pirazol (16,2 mg, 2 equiv), yoduro de cobre (I) (45,2 mg, 2,0 equiv), trans-N,N'-Dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (67,5 mg, 2,0 equiv), K₂CO₃ (29,4 mg, 4,0 equiv). La mezcla se purgó con argón y después se calentó a 105 °C toda la noche. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 V) y H₂O (10 V). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para obtener el crudo. El residuo crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 78**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,52 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,77 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,13 (m, 6H). LCMS: 409,21 [M+H].

Preparación del Ejemplo 79: 1-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



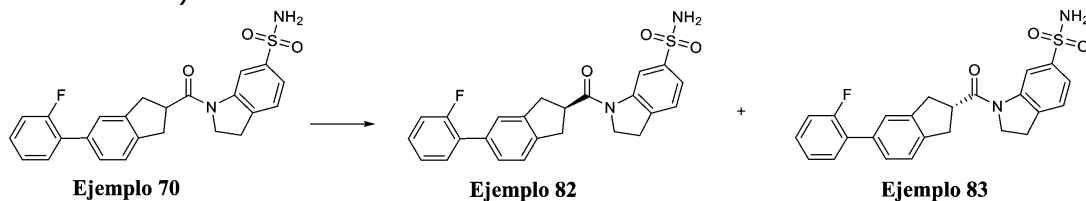
[0329] Se preparó el **Ejemplo 79** de manera similar al **Ejemplo 78** usando 1H-1,2,4-triazol como material de partida en lugar de 1H-pirazol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 3,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 3,36 – 3,14 (m, 6H). LCMS: 410,13 [M+H].

Preparación del Ejemplo 80: (S)-1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 81:** (R)-1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



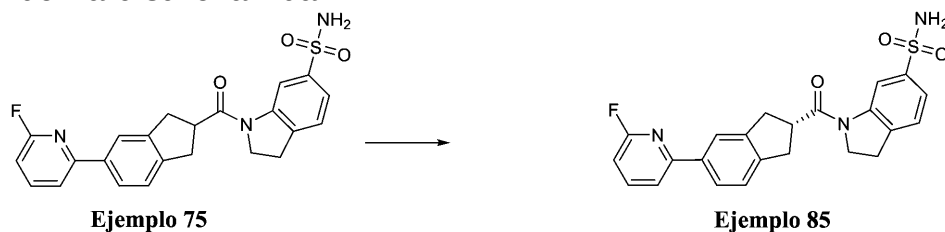
[0330] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica del **Ejemplo 71** mediante SFC usando la columna CCO-F2, 50 % de MeOH con NH_3 . El primer pico se asignó como **Ejemplo 80** y el segundo pico se asignó como **Ejemplo 81**.

Preparación del Ejemplo 82: (S)-1-(5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 83:** (R)-1-(5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



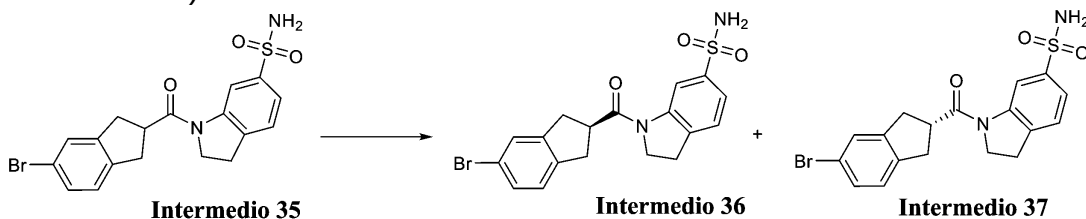
[0331] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica **Ejemplo 70** mediante SFC usando la columna CCO-F2, 50 % de MeOH. El primer pico se asignó como **Ejemplo 82** y el segundo pico se asignó como **Ejemplo 83**.

Preparación del Ejemplo 85: (R)-1-(5-(6-fluoropiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0332] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica **Ejemplo 75** mediante SFC usando la columna CCO-F2, 50 % de MeOH. La segunda fracción pico se asignó como **Ejemplo 85**.

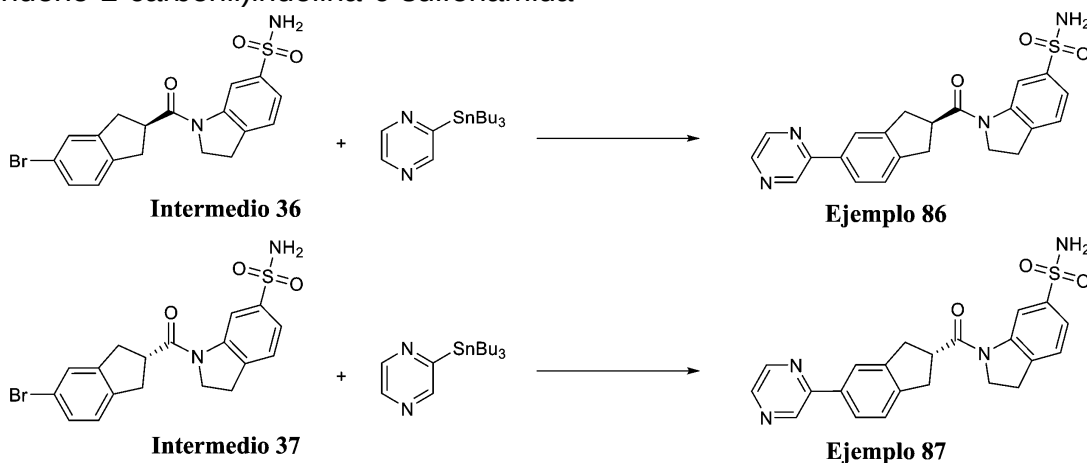
Preparación de **Intermedios 36:** (S)-1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Intermedio 37:** (R)-1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0333] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica del **Intermedio 35** mediante SFC usando columna IB, MeOH al 30 % con DEA. El primer pico se asignó como **Intermedio 36** y el segundo pico se asignó como **Intermedio 37**.

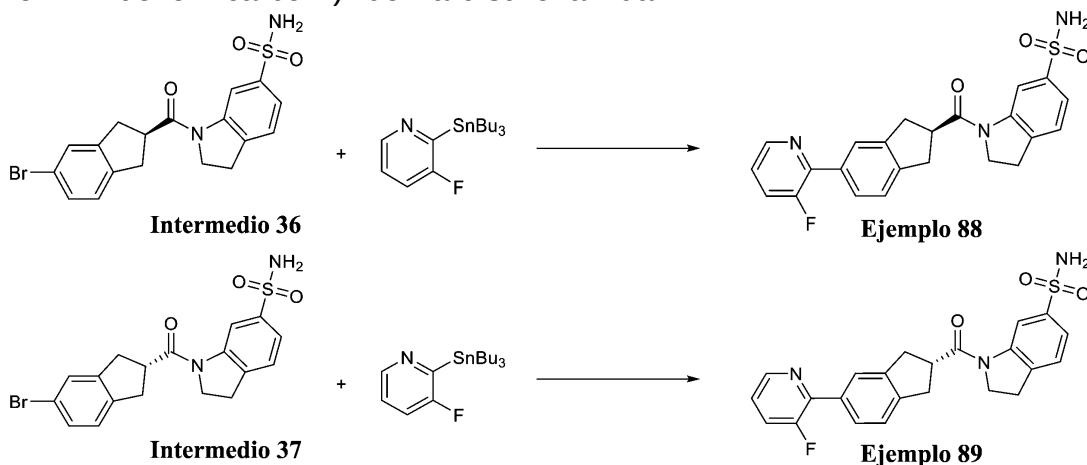
La estereoquímica absoluta del **Intermedio 37** se confirmó mediante el acoplamiento con tributil(2-piridil)estannano usando el mismo procedimiento que el **Ejemplo 71**. El producto se coeluyó con el **Ejemplo 81** usando condición de separación quiral para el **Ejemplo 71**.

Preparación del Ejemplo 86: (S)-1-(5-(pirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 87:** (R)-1-(5-(pirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



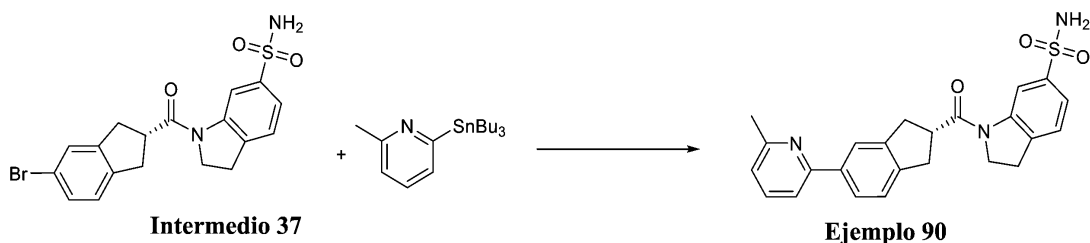
[0334] Se prepararon los **Ejemplos 86 y 87** a partir del enantiopuro **Intermedio 36** y el **Intermedio 37** de usando el mismo procedimiento que para el **Ejemplo 71**.

Preparación del Ejemplo 88: (S)-1-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 89:** (R)-1-(5-(3-fluoropiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



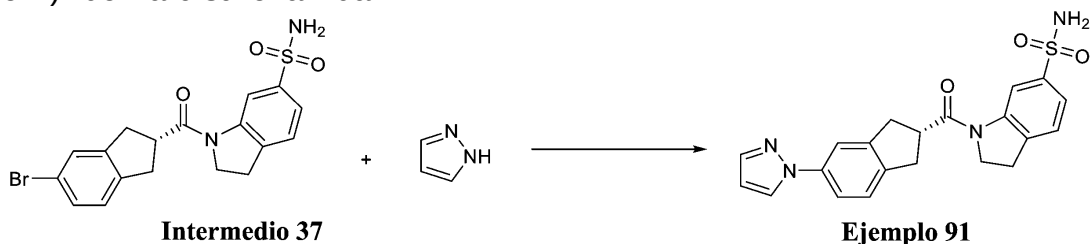
[0335] Se prepararon los **Ejemplos 88 y 89** a partir del enantiopuro **Intermedios 36 y 37**, respectivamente, de usando el mismo procedimiento que para el **Ejemplo 71**.

Preparación del Ejemplo 90: (R)-1-(5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



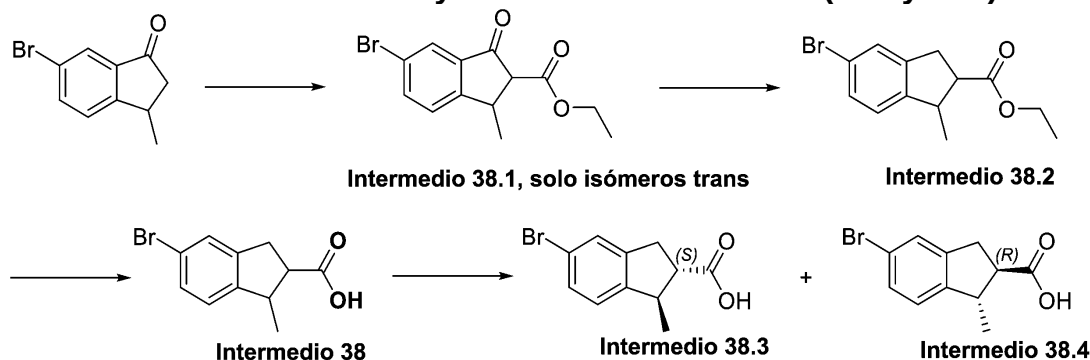
[0336] Se preparó el **Ejemplo 90** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 37** y 2-metil-6-(tributilestannil)piridina como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 – 7,73 (m, 3H), 7,56 – 7,19 (m, 7H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,76 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 6H), 2,59 (s, 3H). LCMS: 434,280 [M+H].

Preparación del Ejemplo 91: (R)-1-(5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0337] El **Ejemplo 91** se sintetizó de manera similar al **Ejemplo 78** usando el **Intermedio 37** en lugar de **Intermedio 35**.

Preparación de los **Intermedios 38** y sus diaestereoisómeros (38.3 y 38.4):



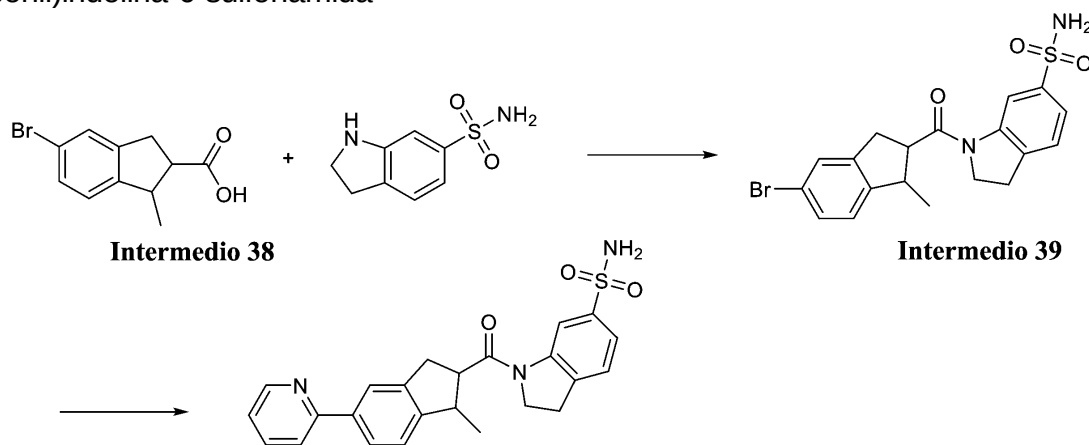
[0338] Preparación del **Intermedio 38.1**: A una suspensión en agitación de hidruro de sodio (0,68 g, dispersión al 60 % en aceite, 2 equiv.) en Me-THF (15 ml) a 0 °C se le cargó con carbonato de dietilo (3,2 ml, 3 equiv). Se añadió por goteo 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,0 g, 8,9 mmol) en Me-THF (5 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se continuó agitando a 0 °C hasta que disminuyó la evolución del gas. Después, la mezcla de reacción se llevó lentamente a 70 °C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (8 V). La mezcla resultante se enfrió adicionalmente a 0 °C, a la que se le añadió gota a gota HCl acuoso (3 N, 10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 V). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Mg_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el **Intermedio 38.1** (1,7 g, 64 % de rendimiento).

[0339]Preparación del **Intermedio 38.2**: Se añadieron trietilsilano (4 V) y ácido trifluoroacético (5 V) a 5-bromo-1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se concentró después hasta secarse y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el **Intermedio 38.2** (1,1 g, 69 %). ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,09 – 6,95 (m, 1H), 4,22 (qd, J = 7,2, 1,5 Hz, 2H), 3,52 – 3,31 (m, 1H), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 2,86 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0340]Preparación del **Intermedio 38**: Se disolvió 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de etilo (1,1 g, 3,9 mmol) en THF (8 ml) y se trató con NaOH 2 N (ac., 6 ml). La mezcla se dejó agitarse a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción. Se añadió HCl 2 N (ac.) para ajustar el pH a 5. Se añadió EtOAc (2 x 5 V) para extraer la mezcla. La capa orgánica se combinó, se secó sobre Mg_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el **Intermedio 38** como crudo. LCMS: 253,620 [M-H].

[0341]Preparación de los **Intermedios 38.3** y **38.4**: Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica de **Intermedio 38** mediante SFC usando columna IG, MeOH al 10 % con DEA. El primer pico se asignó como **Intermedio 38.3** y el segundo pico se asignó como **Intermedio 38.4**. La estereoquímica absoluta de estos dos compuestos se confirmó mediante actividad bioquímica de los compuestos sintetizados a partir de estos dos isómeros.

Preparación del Ejemplo 92: 1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

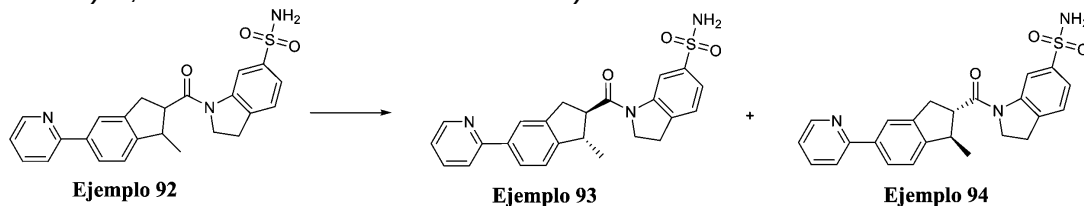


Ejemplo 92

[0342]Se preparó el **Intermedio 39** de manera similar al **Ejemplo 1** usando indolina-6-sulfonamida y el **Intermedio 38**. LCMS: 435,012 [M+H].

[0343]Se preparó el **Ejemplo 92** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 39** en lugar del **Intermedio 35** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (dd, J = 8,3, 3,3 Hz, 2H), 8,06 – 7,82 (m, 4H), 7,56 – 7,32 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 3,67 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,32-3,19 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 15,0, 8,0 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 434,259 [M+H].

Preparación del Ejemplo 93: 1-((1*S*,2*R*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 94:** 1-((1*R*,2*S*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

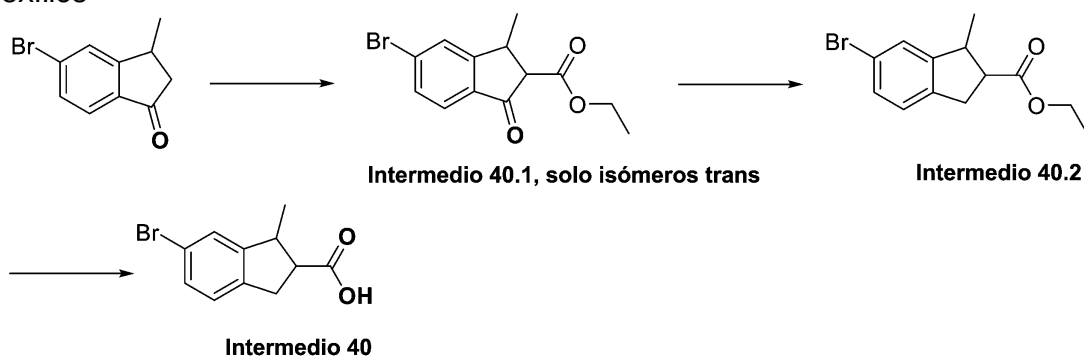


[0344] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica del **Ejemplo 92** mediante SFC usando columna CCO-F2, EtOH al 50 % con TFA. El primer pico se asignó como **Ejemplo 93** y el segundo pico se asignó como **Ejemplo 94**. La estereoquímica absoluta de los dos compuestos se confirmó por su actividad bioquímica.

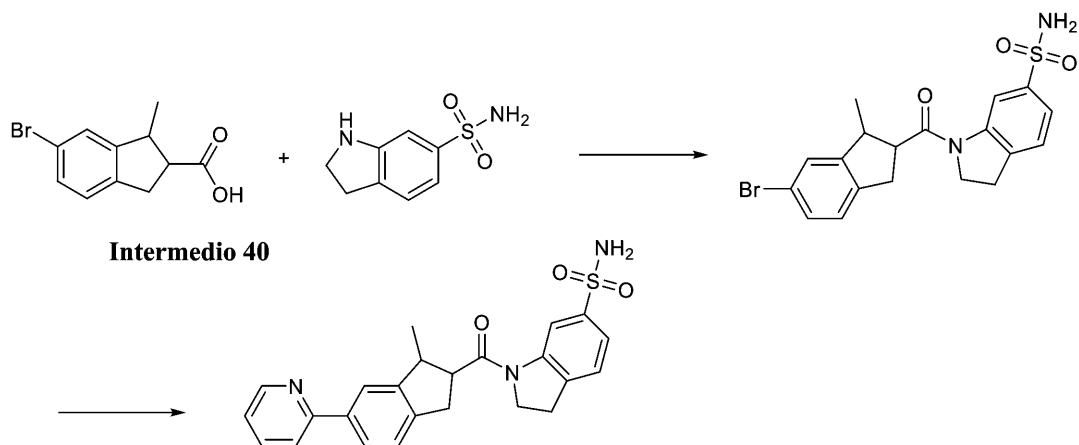
[0345] Ejemplo 93: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (dd, $J = 8,3, 3,2$ Hz, 2H), 7,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 7,49 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 4,48 – 4,26 (m, 2H), 3,67 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,33-3,18 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,0, 8,0$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 434,288 [M+H].

[0346] Ejemplo 94: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (dd, $J = 9,3, 3,3$ Hz, 2H), 8,02 – 7,87 (m, 4H), 7,49 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 4,49 – 4,21 (m, 2H), 3,69 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,32 – 3,20 (m, 4H), 3,08 (dd, $J = 15,0, 8,0$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 434,278 [M+H].

Preparación de **Intermedios 40**: Ácido 6-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-carboxílico



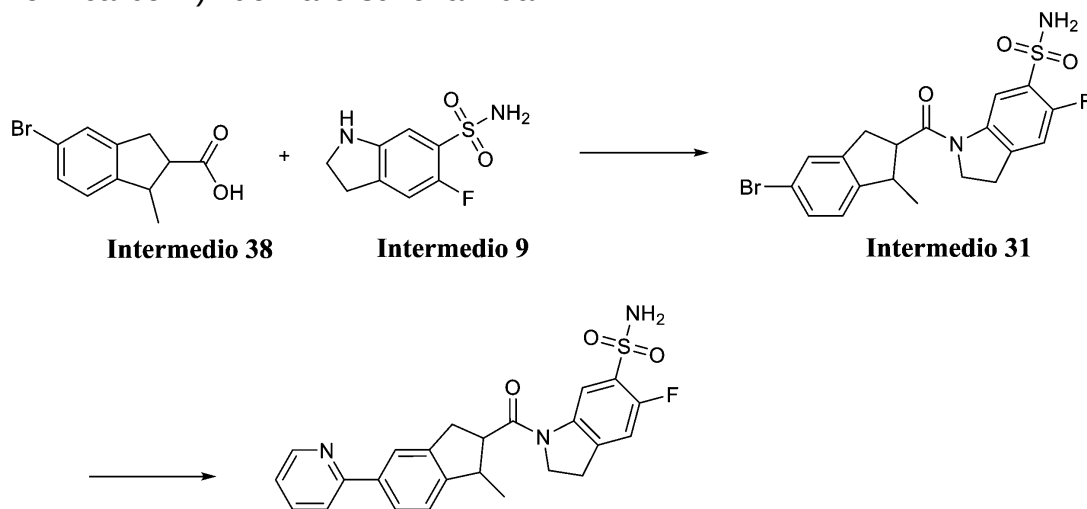
[0347] Se preparó el **Intermedio 40** de manera similar al **Intermedio 38** usando el 5-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona en lugar de 6-bromo-3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona. LCMS: 253,620 [M-H].



Preparación del Ejemplo 95: 1-(1-metil-6-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

[0348] Se preparó el **Ejemplo 95** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **Intermedio 40** en lugar del **Intermedio 38** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 – 7,83 (m, 4H), 7,54 – 7,33 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,35 (td, $J = 9,0, 6,0$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,42 – 3,22 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 14,5, 7,1$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 434,280 [M+H].

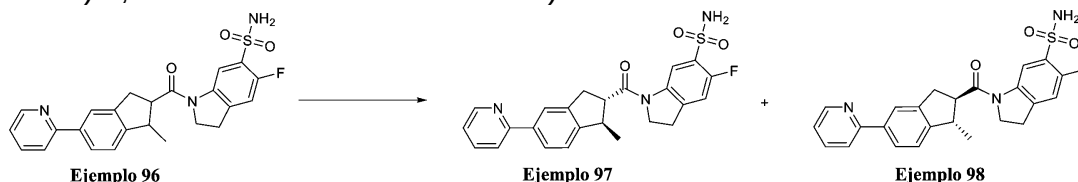
Preparación del Ejemplo 96: 5-fluoro-1-(1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0349] Se preparó el **Ejemplo 96** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **Intermedio 9** en lugar de indolina-6-sulfonamida como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,05 – 7,84 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,36 (dd, $J = 11,5, 8,2$ Hz, 3H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 3,65 (q, J

= 7,3 Hz, 1H), 3,35-3,20 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 15,0, 8,0$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 452,301 [M+1].

Preparación del Ejemplo 97: 5-fluoro-1-((1*R*,2*S*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 98:** 5-fluoro-1-((1*S*,2*R*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

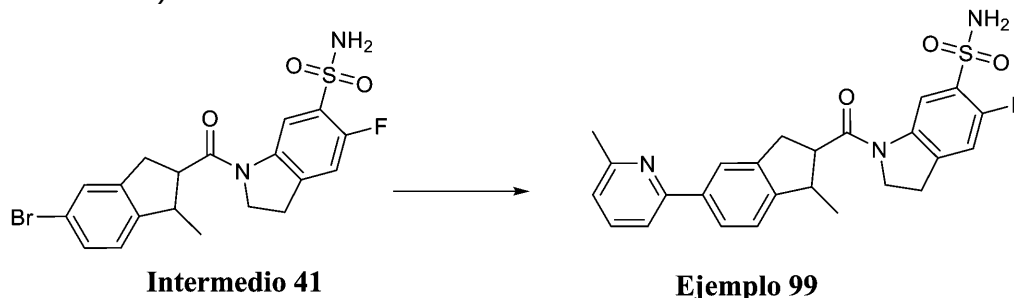


[0350] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica **Ejemplo 96** mediante SFC usando la columna CCO-F2, 50 % de MeOH. El segundo pico se asignó como el **Ejemplo 97** y el primer pico se asignó como el **Ejemplo 98**. La estereoquímica absoluta de los dos compuestos se confirmó por su actividad bioquímica.

[0351] **Ejemplo 97:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 – 8,64 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,00 – 7,83 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,42 – 7,27 (m, 3H), 4,35 (td, $J = 9,2, 6,5$ Hz, 2H), 3,65 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 15,0, 8,1$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 452,206 [M+H].

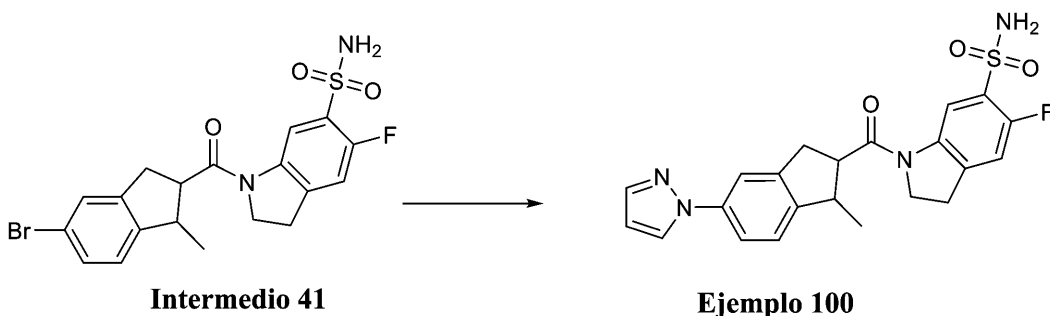
[0352] **Ejemplo 98:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 – 8,63 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,04 – 7,85 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,36 (dt, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 3H), 4,44 – 4,23 (m, 2H), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,32 – 3,21 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 14,9, 8,1$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 452,212 [M+H].

Preparación del Ejemplo 99: 5-fluoro-1-(1-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



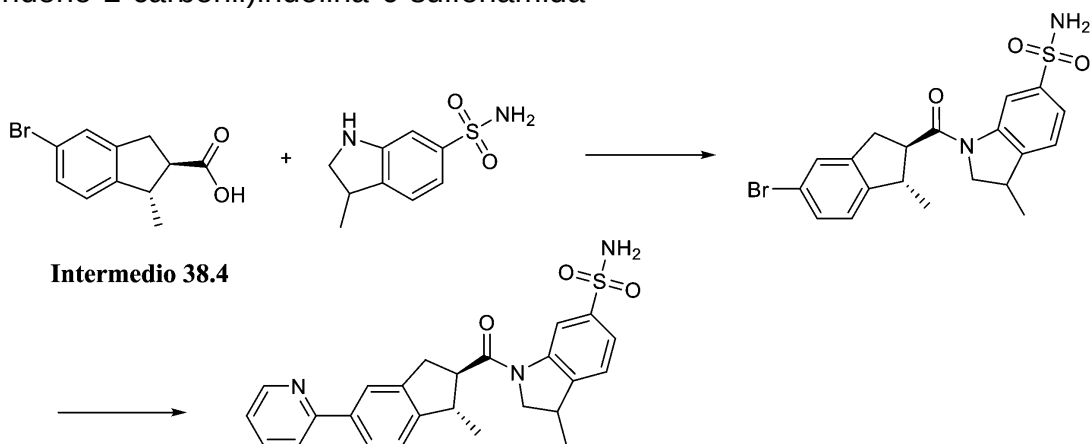
[0353] Se preparó el **Ejemplo 99** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 41**, 2-metil-6-(tributilestannil)piridina en lugar del **Intermedio 35**, 2-(tributilestannil)piridina como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,03 – 7,74 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,42 – 7,21 (m, 3H), 4,46 – 4,22 (m, 2H), 3,65 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,07 (dd, $J = 15,1, 8,0$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 466,196 [M+H].

Preparación del Ejemplo 100: 5-fluoro-1-(1-metil-5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



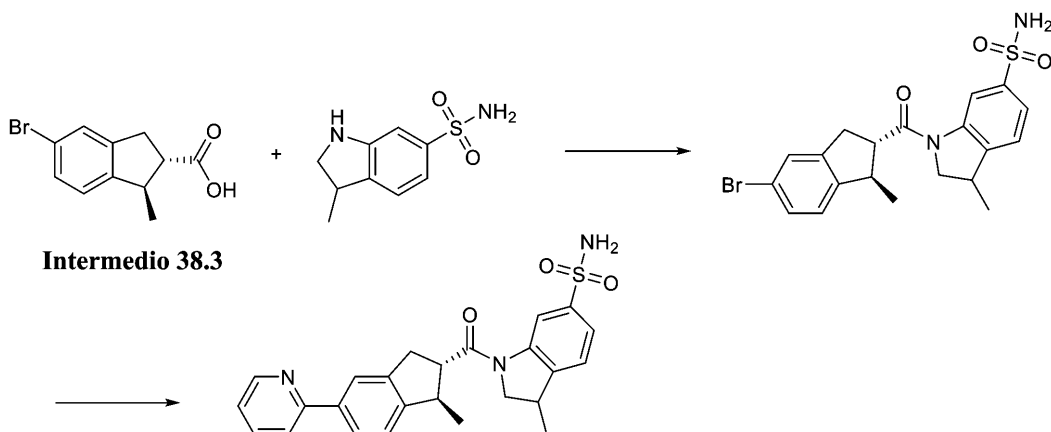
[0354] Se preparó el **Ejemplo 100** de manera similar al **Ejemplo 78** usando el **Intermedio 41**, en lugar del **Intermedio 35** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,34 (dd, $J = 12,6, 8,8$ Hz, 2H), 6,52 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,34 (td, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 2H), 3,88-3,51 (m, 1H), 3,44 – 3,20 (m, 4H), 3,06 (dd, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS: 441,181 [M+H].

Preparación del Ejemplo 101: 3-metil-1-((1S,2R)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



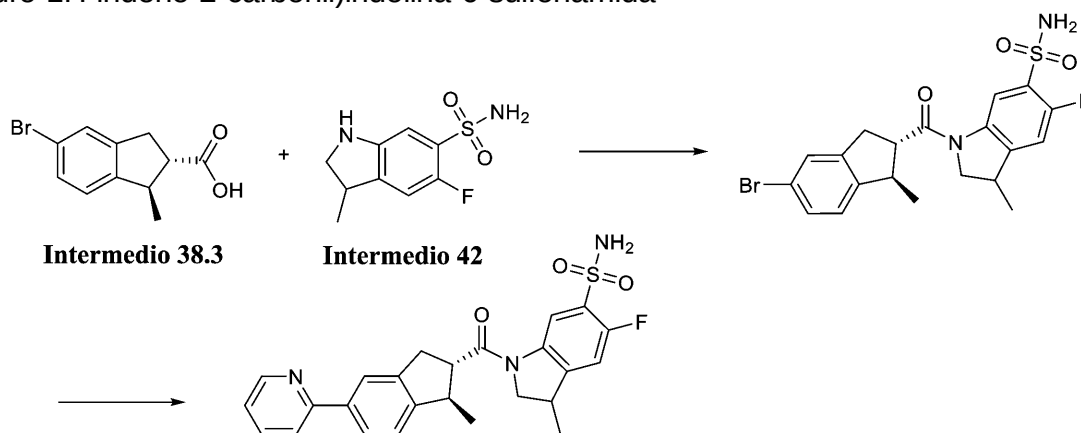
[0355] Se preparó el **Ejemplo 101** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **Intermedio 38.4**, 3-metilindolina-6-sulfonamida en lugar del **Intermedio 38**, indolina-6-sulfonamida como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,61 – 7,42 (m, 3H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 4,55 (q, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,77-3,52 (m, 3H), 3,49 – 3,23 (m, 2H), 3,09 (ddd, $J = 14,0, 7,7, 5,3$ Hz, 1H), 1,44-1,31 (m, 6H). LCMS: 448,225 [M+H].

Preparación del Ejemplo 102: 3-metil-1-((1R,2S)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

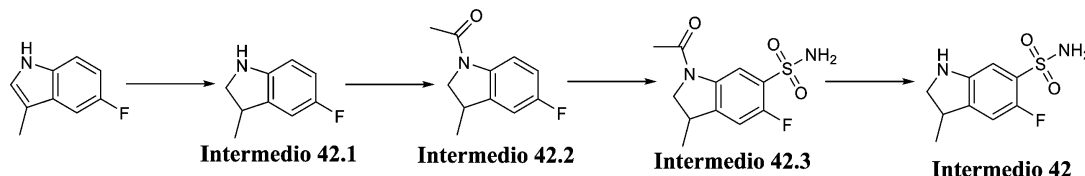


[0356] Se preparó el **Ejemplo 102** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **Intermedio 38.3** y 3-metilindolina-6-sulfonamida en lugar de indolina-6-sulfonamida como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (dt, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 5,7, 1,9 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 4,54 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,97 – 3,80 (m, 1H), 3,68 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 1H), 3,09 (ddd, J = 14,2, 7,9, 5,4 Hz, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 6H). LCMS: 448,177 [M+H].

Preparación del Ejemplo 103: 5-fluoro-3-metil-1-((1*R*,2*S*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0357] Se preparó el **Ejemplo 103** de manera similar al **Ejemplo 92** excepto usando el **Intermedio 38.3** y el **Intermedio 42** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,50 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 3,87 (td, J = 10,4, 6,9 Hz, 1H), 3,63 (dt, J = 27,4, 7,3 Hz, 2H), 3,48 – 3,22 (m, 2H), 3,08 (ddd, J = 15,0, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,36 (td, J = 7,1, 1,8 Hz, 6H). LCMS: 466,220 [M+H].

Preparación del **Intermedio 42**: 5-fluoro-3-metilindolina-6-sulfonamida

[0358] Preparación del **Intermedio 42.1**: Se disolvió 5-fluoro-3-metil-1H-indol (1,5 g, 10 mmol) en ácido acético (5 V). Se añadió NaBH_3CN (632 mg, 3 eq) en el matraz de reacción en porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de lo cual, la solución se diluyó con agua helada y se neutralizó con NaOH 2 N hasta que el pH de la solución se elevó entre 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 x 20 V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . El crudo se usará directamente en la siguiente etapa.

[0359] Preparación del **Intermedio 42.2**: Se disolvió 5-fluoro-3-metil-indolina (10 mmol, cruda) en diclorometano (10 V) y se añadió trietilamina (2,8 ml, 3 eq) y cloruro de acetilo (0,78 ml, 1 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, momento en el cual la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (sat. ac.) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 V). La capa orgánica se secó sobre (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto como un sólido blanco, 1,72 g, 90 % de rendimiento en 2 etapas. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17 (dd, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 4,26 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 194,014 [M+H].

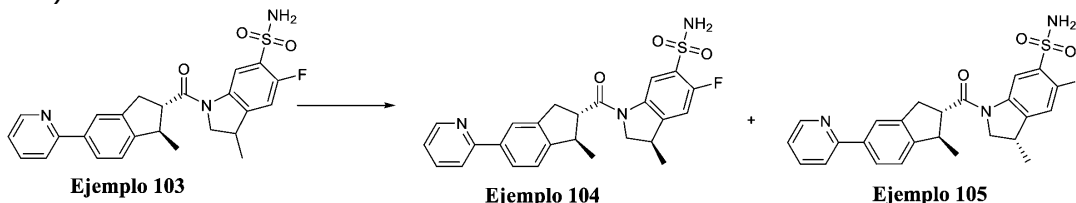
[0360] Preparación del **Intermedio 42.3**: Se tomó 1-(5-fluoro-3-metil-indolin-1-il)etanona (0,5 g, 2,6 mmol) en dicloroetano (5 V) y ácido clorosulfónico (10 V). La reacción se selló y se calentó a 65 °C durante la noche, después de lo cual la reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo. Después de la extracción con EtOAc (2 x 10 V), las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El crudo se disolvió en 1,4-dioxano (4 V), se añadió una solución de hidróxido de amonio concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron al vacío y se añadió ácido clorhídrico diluido. Los sólidos blancos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con agua y una cantidad mínima de diclorometano, los sólidos se secaron adicionalmente sobre liofilización. 0,57 g, 81 % de rendimiento en 2 etapas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 3,53 (dt, J = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 272,956 [M+H].

[0361] Preparación del **Intermedio 42**: Se disolvió 1-acetil-5-fluoro-2-metil-indolina-6-sulfonamida (0,57 g, 2,1 mmol) en NaOH 2 N (ac., 6 ml, 6 eq). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. Los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con agua, se secaron sobre hielo. Polvo blanquecino, 0,42 g, 88 % de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,9 Hz,

1H), 5,71 (s, 1H), 3,62 (td, $J = 9,0, 1,4$ Hz, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,03 (td, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS: 231,034 [M+H].

[0362] Se preparó el **Ejemplo 103** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **Intermedio 38.3**, **Intermedio 42** en lugar del **Intermedio 38**, indolina-6-sulfonamida como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,50 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 4,54 (q, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,87 (td, $J = 10,4, 6,9$ Hz, 1H), 3,63 (dt, $J = 27,4, 7,3$ Hz, 2H), 3,48 – 3,22 (m, 2H), 3,08 (ddd, $J = 15,0, 7,9, 4,6$ Hz, 1H), 1,36 (td, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 6H). LCMS: 466,220 [M+H].

Preparación del Ejemplo 104: (*R*)-5-fluoro-3-metil-1-((1*R*,2*S*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y **Ejemplo 105:** (*S*)-5-fluoro-3-metil-1-((1*R*,2*S*)-1-metil-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

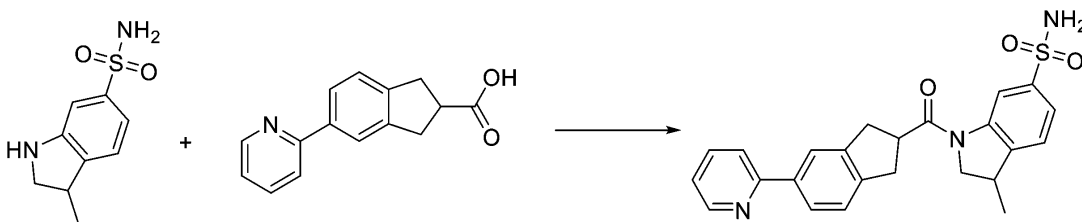


[0363] Estos dos isómeros únicos se prepararon separando la mezcla racémica **Ejemplo 103** mediante SFC usando la columna CCO-F2, 35 % de MeOH. El primer pico se asignó como **Ejemplo 104** y el segundo pico se asignó como **Ejemplo 105**.

[0364] **Ejemplo 104:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,94 (q, $J = 6,8, 5,7$ Hz, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 4,56 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,63 (dq, $J = 15,9, 7,4$ Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 6H). LCMS: 466,24 [M+H].

[0365] **Ejemplo 105:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,03 – 7,80 (m, 4H), 7,58 (s, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 3H), 4,53 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,89 (dd, $J = 10,4, 6,9$ Hz, 1H), 3,64 (dp, $J = 16,2, 7,3$ Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 14,9, 7,9$ Hz, 1H), 1,36 (t, $J = 6,2$ Hz, 6H). LCMS: 466,23 [M+H].

Preparación del Ejemplo 106: 3-metil-1-[5-(2-piridil)indano-2-carbonil]indolina-6-sulfonamida

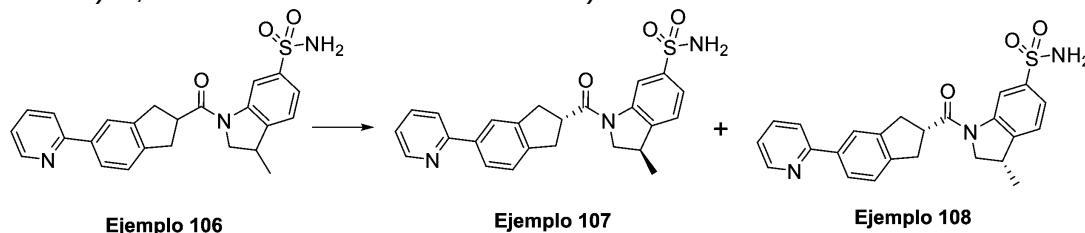


Ejemplo 106

[0366] Se suspendieron 3-metilindolina-6-sulfonamida (36 mg, 0,17 mmol), ácido 5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (41 mg, 0,17 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadió 1-metilimidazol (49 mg, 3,5 eq), seguido de la adición de una sola porción de hexafluorofosfato de cloro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidio (TCFH, 57 mg, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se

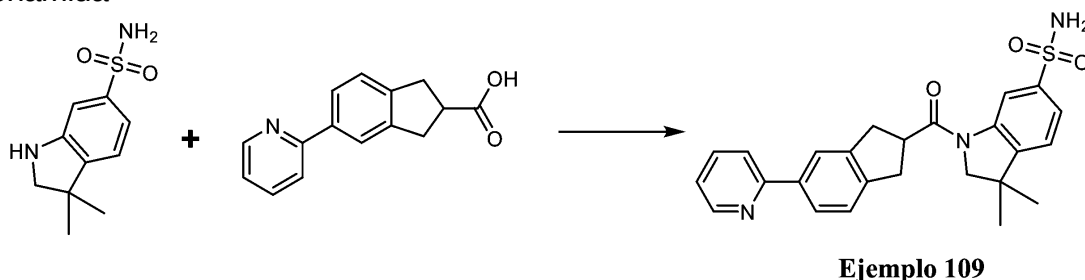
purificó con HPLC de fase inversa para dar el producto. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 8,6, 2,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS: 434,43 [M+H].

Preparación del Ejemplo 107: (*R*)-3-metil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 108:** (*S*)-3-metil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida:



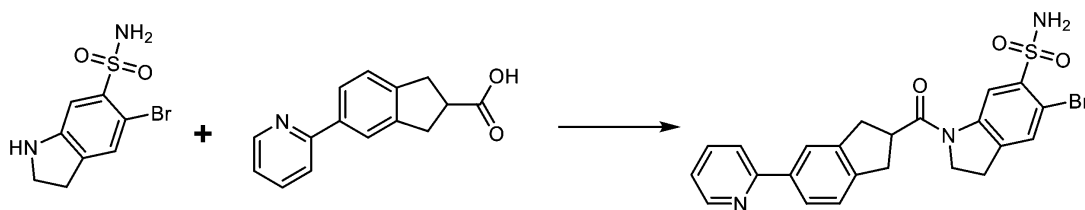
[0367] La separación quiral del **Ejemplo 106** produjo 4 fracciones. El **Ejemplo 107** se obtuvo de la 3.^a fracción y el **Ejemplo 108** se obtuvo de la 4.^a fracción. Las NMR de estos dos compuestos fueron las mismas que las del **Ejemplo 106**.

Preparación del Ejemplo 109: 3-metil-1-[5-(2-piridil)indano-2-carbonil]indolina-6-sulfonamida



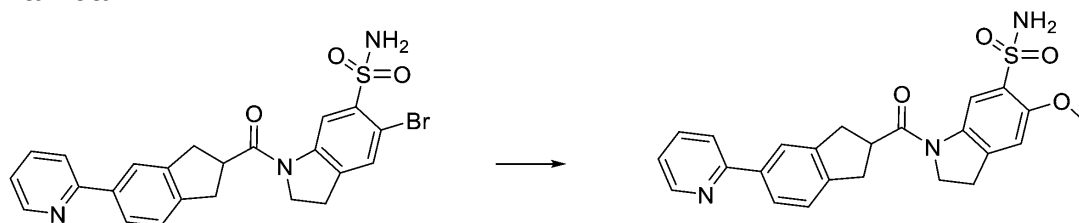
[0368] Se suspendieron 3,3-dimetilindolina-6-sulfonamida (66 mg, 0,25 mmol), ácido 5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (60 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml), se añadió 1-dimetilimidazol (72 mg, 3,5 eq), seguido de la adición de una sola porción de hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidio (TCFH, 84 mg, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó con HPLC de fase inversa para dar el **Ejemplo 109**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,82 – 8,75 (m, 1H), 8,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,3, 5,8, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 1H), 3,56 – 3,39 (m, 4H), 1,46 (s, 6H). LCMS: 448,32 [M+H].

Preparación del Ejemplo 110: 5-bromo-1-(5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida

**Ejemplo 110**

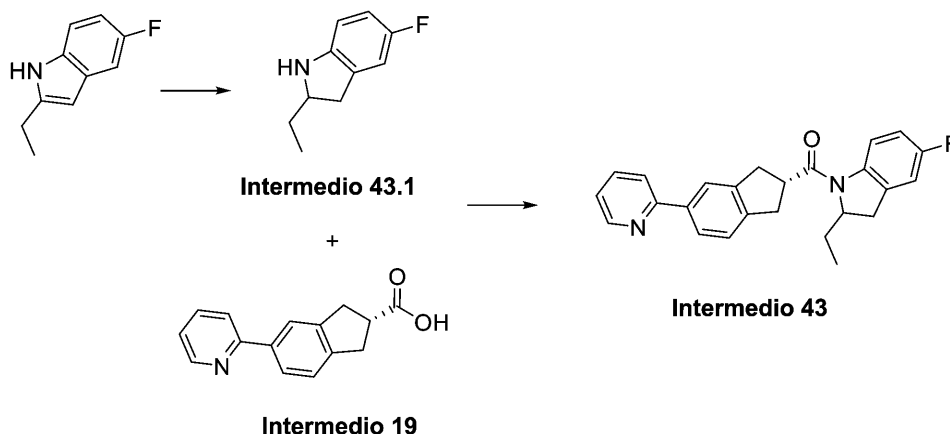
[0369] Se preparó el **Ejemplo 110** de manera similar al **Ejemplo 106** usando 5-bromoindolina-6-sulfonamida y ácido 5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 8,67 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,41 (m, 3H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,46 (m, 5H). 445,31 [M+H].

Preparación del Ejemplo 111: 5-metoxi-1-[5-(2-piridil)indano-2-carbonil]indolina-6-sulfonamida

**Ejemplo 110****Ejemplo 111**

[0370] A una solución de 5-bromo-1-[5-(2-piridil)indano-2-carbonil]indolina-6-sulfonamida del **Ejemplo 110** (80 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron yoduro de cobre (31 mg, 1 eq) y solución de metóxido de sodio al 25 % (73 μl , 2 eq) seguido de calentamiento a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó con HPLC de fase inversa para dar el producto. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,79 (s, 1H), 8,71 – 8,59 (m, 2H), 8,38 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 4H). LCMS: 450,31 [M+H].

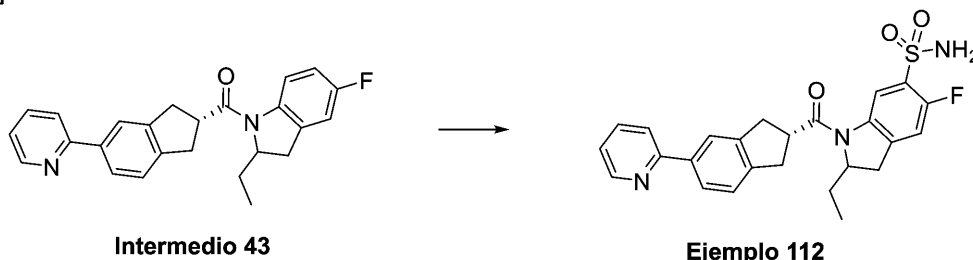
Preparación del **Intermedio 43:** (2-etil-5-fluoro-indolin-1-il)-[(2R)-5-(2-piridil)indan-2-il]metanona



[0371] Preparación del **Intermedio 43.1** (2-etil-5-fluoro-indolina): Añadir cianoborohidruro de sodio (776 mg, 12 mmol) en porciones a una solución de 2-etil-5-fluoro-1H-indol (1 g, 6,2 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de enfriar en un baño de hielo, diluir la mezcla de reacción con agua (15 ml). Se basifica la mezcla de reacción con 40 % de NaOH acuoso. Extraer la mezcla de reacción con DCM (2x15 ml). Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el **Intermedio 43.1**. LC/MS: 166,00 [M+H].

[0372] Se preparó el **Intermedio 43** mediante el Método A usando 2-etil-5-fluoro-indolina, **Intermedio 43.1**, ácido (R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico, **Intermedio 19** como materiales de partida. LC/MS: 387,32 [M+H].

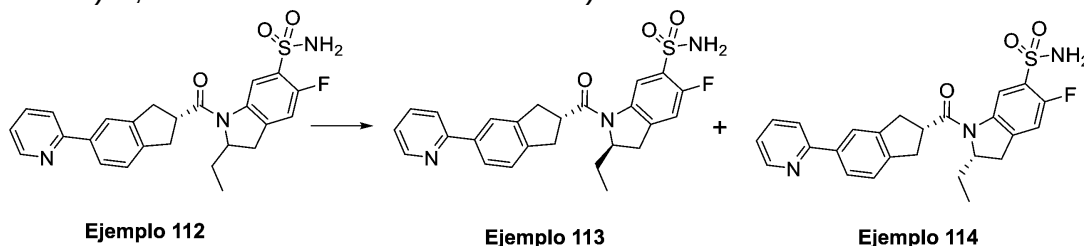
Preparación del Ejemplo 112: 2-etil-5-fluoro-1-[(2R)-5-(2-piridil)indano-2-carbonil]indolina-6-sulfonamida:



[0373] Se enfrió ácido clorosulfónico (0,9 ml) en un baño de hielo, y con agitación (2-etil-5-fluoro-indolin-1-il)-[(2R)-5-(2-piridil)indan-2-il]metanona (**Intermedio 43**) en DCM (1 ml) se añadió en porciones. La agitación continuó durante 20 min, después de lo cual el baño de hielo se eliminó, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió cuidadosamente en agua helada y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron hasta secarse para dar el intermedio crudo. Después, el intermedio de crudo se recogió en dioxano (1,5 ml) y 28 % de NH₄OH (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se completó. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del

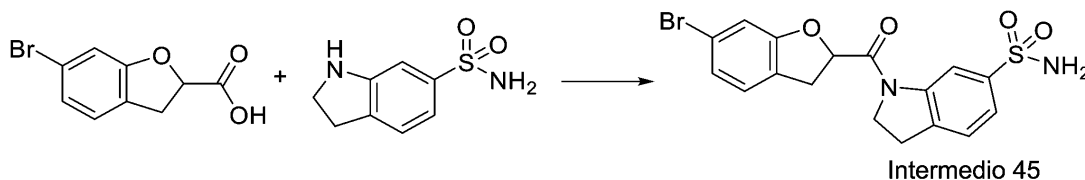
título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 – 8,61 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,06 – 7,77 (m, 4H), 7,57 (s, 2H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 2H), 4,44 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,73 (p, J = 8,3 Hz, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,38 – 1,19 (m, 5H). LC/MS: 466,35 [M+1].

Preparación del Ejemplo 113: (*R*)-2-etil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 114:** (*S*)-2-etil-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



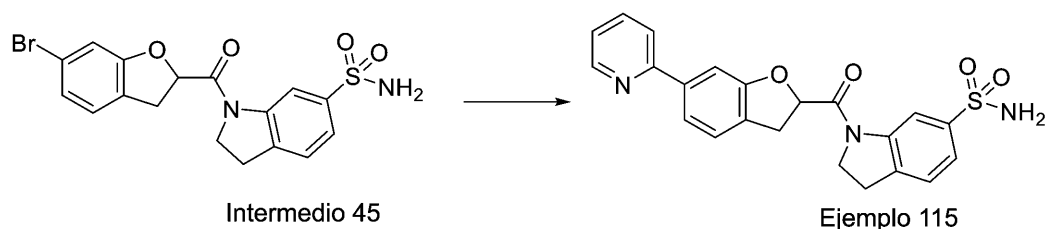
[0374] La separación quiral del **Ejemplo 112** produjo 2 fracciones. Se obtuvo el **Ejemplo 113** de la primera fracción y el **Ejemplo 114**, de la segunda fracción. **Ejemplo 113:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (ddd, J = 4,9, 3,0, 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,5 Hz, 0H), 8,05 – 7,79 (m, 4H), 7,56 (s, 2H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 4,98 – 4,82 (m, 0H), 4,44 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 5,3 Hz, 0H), 3,74 (q, J = 8,5 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 16,1, 8,5 Hz, 2H), 3,27 – 2,94 (m, 2H), 1,43 – 1,19 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 1H). **Ejemplo 114:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (ddd, J = 4,8, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 23,5, 6,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,79 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,23 (m, 1H), 4,44 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 16,6, 8,5 Hz, 2H), 3,45 (m, 3H), 3,18 – 2,92 (m, 2H), 1,39 – 1,15 (m, 5H). LCMS: 466,39 [M+H].

Preparación del **Intermedio 45:** 1-(6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida:



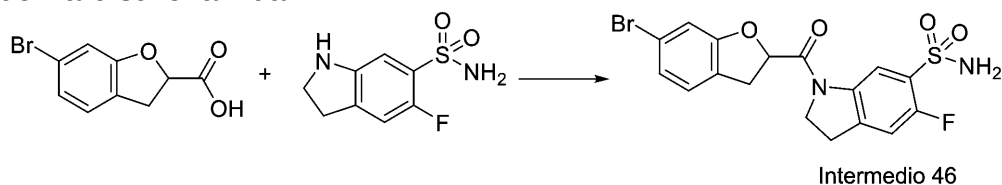
[0375] Se combinaron indolina-6-sulfonamida (63 mg, 0,32 mmol) y ácido 6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (78 mg, 1 eq) en acetonitrilo (3,5 ml). Se añadieron 1-metilimidazol (89 μl , 3,5 eq) y hexafluorofosfato de *N*-tetrametilformamidio (134 mg, 1,5 eq) a la solución y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gel de sílice a la mezcla cruda y el solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (0-50 % de metanol y diclorometano en gel de sílice). Se eliminó el solvente, lo que produjo un aceite claro que después se tomó en acetonitrilo y se concentró para obtener el **Intermedio 45**. LC/MS: 422,8 [M+H].

Preparación del Ejemplo 115: 1-(6-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



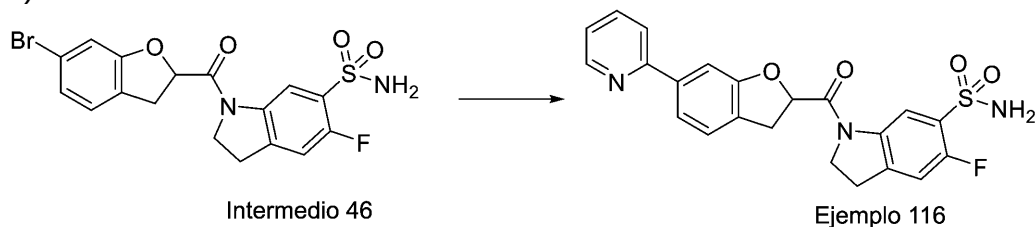
[0376] Se tomó el **Intermedio 45** (73,3 mg, 0,173 mmol) en dioxano (2 ml) y se combinó con bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (8,85 mg, 0,1 eq), seguido de 2-(tributylestannil)piridina (63,8 mg, 1 eq). La mezcla se agitó a 95 °C durante una hora y el crudo después se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el **Ejemplo 115**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 – 8,63 (m, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 5,76 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 6H bajo pico de agua. LC/MS: 422,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 46**: 1-(6-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonil)-5-fluoroindolina-6-sulfonamida



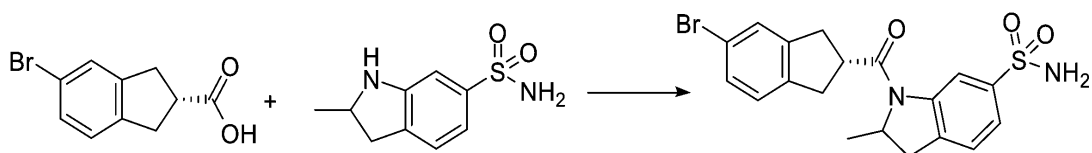
[0377] La preparación del **Intermedio 46** involucró el mismo método hacia el **Intermedio 45** con 5-fluoroindolina-6-sulfonamida sustituyendo el material de partida indolina-6-sulfonamida. LC/MS: 440,6 [M+H].

Preparación del Ejemplo 116: 5-fluoro-1-(6-(piridin-2-il)-2,3-dihydrobenzofuran-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0378] Se preparó el **Ejemplo 116** similarmente al **Ejemplo 115** con el **Intermedio 46** en lugar del **Intermedio 45** y un tiempo de reacción de 48 horas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 9,6, 6,5 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 18,0, 9,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 8,6 Hz, 2H). LC/MS: 440,0 [M+H].

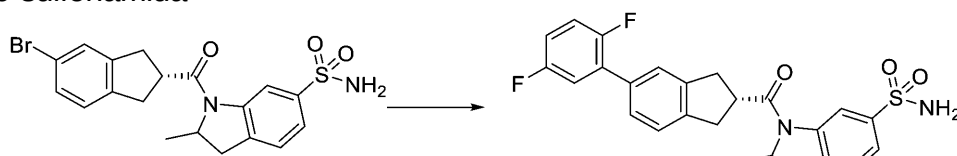
Preparación del **Intermedio 47**: 1-((2R)-5-bromoindano-2-carbonil)-2-metil-indolina-6-sulfonamida



Intermedio 47

[0379] Se preparó el **Intermedio 47** usando un procedimiento similar al **Intermedio 45** con ácido (2*R*)-5-bromoindano-2-carboxílico y 2-metilindolina-6-sulfonamida como materiales de partida. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas resultantes se combinaron y liofilizaron para producir el **Intermedio 47**. LC/MS: 435,0 [M+H].

Preparación del Ejemplo 117: 1-((2*R*)-5-(2,5-difluorofenil)indano-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida

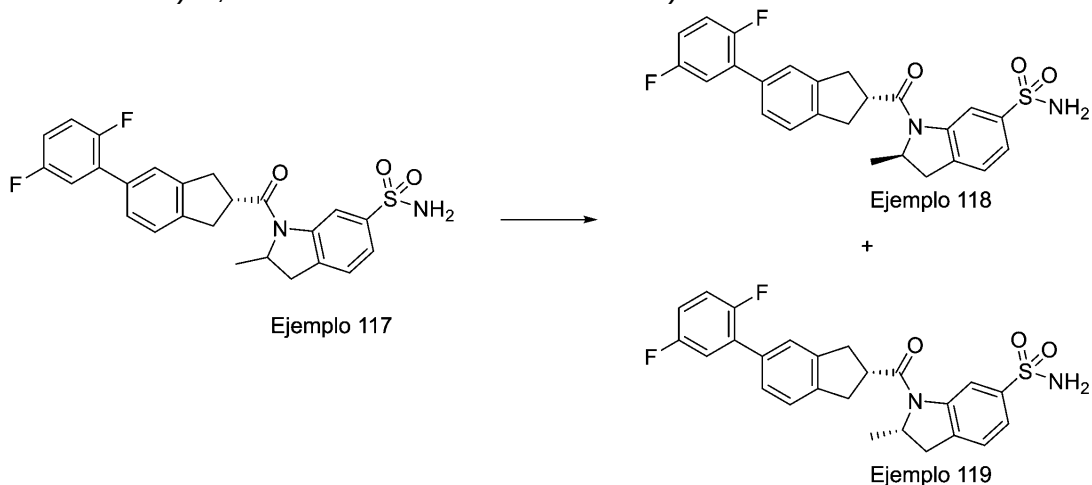


Intermedio 47

Ejemplo 117

[0380] Se disolvió el **Intermedio 47** (42 mg, 0,096 mmol) en una solución de 9:1 dioxano:agua (1 ml), después se combinó con ácido (2,5-difluorofenil)borónico (30 mg, 2 eq), (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (27 mg, 0,4 eq) y carbonato potásico (40 mg, 3 eq). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno antes de agitar a 95 °C durante 4 horas. Después, el crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa y se liofilizó, lo que proporciona **Ejemplo 117**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 4,93 – 4,83 (m, 1H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 2,79 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,70 – 2,30 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 4H bajo pico de agua. LC/MS: 440,0 [M+H].

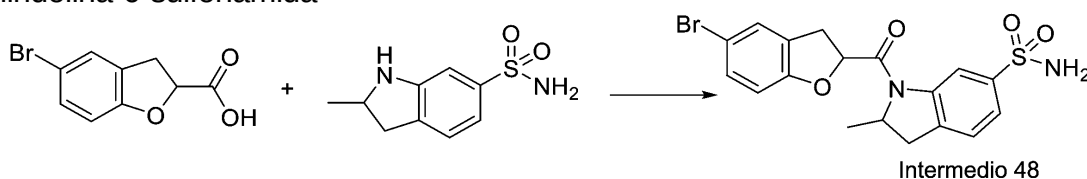
Preparación del Ejemplo 118: (*R*)-1-((*R*)-5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida, y el **Ejemplo 119:** (*S*)-1-((*R*)-5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida



[0381] Se obtuvo el **Ejemplo 118** a partir del **Ejemplo 117** racémico a través de la separación por SFC quiral (45 % de alcohol isopropílico y amoníaco en una columna AD-H 4,6 x 100 mm) con un tiempo de retención de 3,54 minutos. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 4H), 4,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 2,80 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 5H bajo pico de agua. LC/MS: 440,0 [M+H].

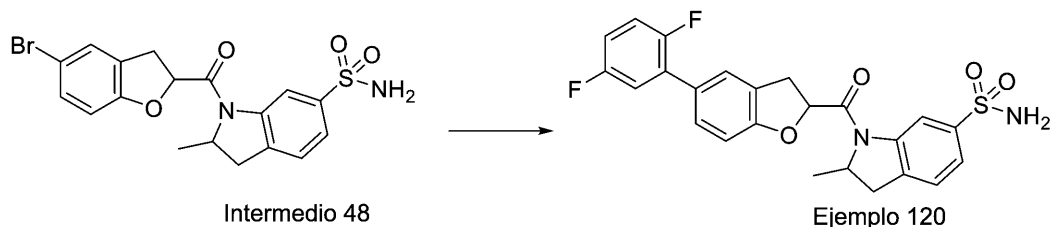
[0382] Se obtuvo el **Ejemplo 119** a partir del **Ejemplo 117** racémico a través de la separación por SFC quiral (45 % de alcohol isopropílico y amoníaco en una columna AD-H 4,6 x 100 mm) con un tiempo de retención de 5,12 minutos. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 7,29 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 2,80 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 5H bajo pico de agua. LC/MS: 440,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 48**: 1-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida



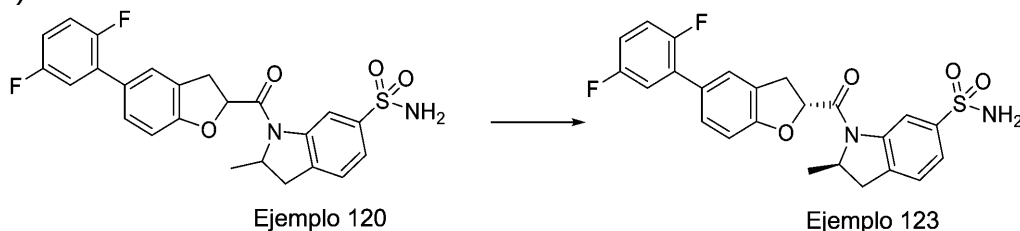
[0383] Se obtuvo el **Intermedio 48** usando el mismo método que el del **Intermedio 45** con ácido 5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico y 2-metilindolina-6-sulfonamida como los reactivos. El crudo se purificó usando HPLC de fase inversa y después se liofilizó para lograr el **Intermedio 48**. LC/MS: 437,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 120**: 1-(5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida



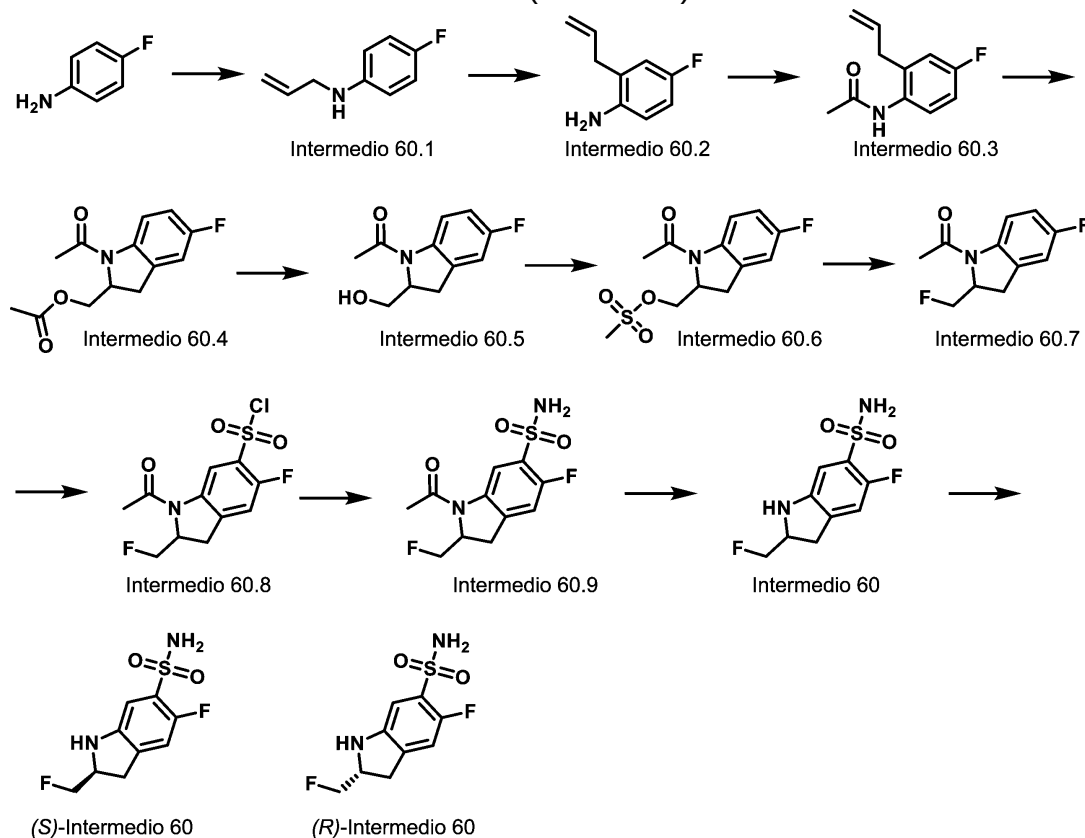
[0384] La preparación del **Ejemplo 120** usó el mismo procedimiento para el del **Ejemplo 117** con el **Intermedio 48** sustituyendo al **Intermedio 47**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,56 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 0H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 6,96 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,10 – 4,84 (m, 1H), 3,74 – 3,42 (m, 3H), 2,84 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 2H). LC/MS: 471,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 123**: (*R*)-1-((*R*)-5-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-2-metilindolina-6-sulfonamida



[0385] Se obtuvo el **Ejemplo 123** a partir del **Ejemplo 120** racémico a través de la separación por SFC quiral (25 % de etanol y amoníaco en una columna OJ-H 4,6 x 100 mm) con un tiempo de retención de 13,05 minutos. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,52 (s, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 7,32 (s, 2H), 7,22 (td, J = 8,7, 8,2, 4,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3H bajo pico de agua. LC/MS: 471,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

Preparación del **Intermedio 60**: 5-fluoro-2-(fluorometil)indolina-6-sulfonamida



Preparación del **Intermedio 60.1** (N-alil-4-fluoroanilina)

[0386] Una solución de 4-fluoroanilina (50 g, 449,9 mmol, 43,10 ml, 1 eq) en DMF (500 ml) se añadió 3-bromoprop-1-eno (48,9 g, 404,9 mmol, 0,9 eq) y K_2CO_3 (93,2 g, 674,9 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 60.1**. LC/MS: 152,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Preparación del **Intermedio 60.2** (2-alil-4-fluoroanilina)

[0387] A una solución del **Intermedio 60.1** (20 g, 132,3 mmol, 1 eq) en *m*-xileno (150 ml) se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (56,3 g, 396,8 mmol, 48,9 ml, 3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se trató con NaOH 2 M hasta pH = 7, y se extrajo con EtOAc (1 L x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1,5 l x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 60.2**. LC/MS: 152,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.3** (N - (2-alil-4-fluorofenil)acetamida)

[0388] A una solución del **Intermedio 60.2** (15 g, 99,2 mmol, 1 equiv.) en DCM (200 ml) se añadió Ac₂O (30,3 g, 297,6 mmol, 27,8 ml, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se añadieron 150 ml de agua, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo DCM (150 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica combinada se concentró hasta secarse para dar **Intermedio 60.3** que se usó directamente sin purificación. LC/MS: 194,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.4** acetato de (1-acetil-5-fluoroindolin-2-il)metilo

[0389] A una solución del **Intermedio 60.3** (20 g, 103,5 mmol, 1 eq) en AcOH (300 ml) y Ac₂O (40 ml) se añadió Pd (CH₃CN)₂Cl₂ (1,3 g, 5,1 mmol, 0,05 eq), y Cu (NO₃)₂*3H₂O (1,2 g, 5,1 mmol, 0,05 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con O₂ 3 veces, y después se agitó a 25 °C durante 15 bajo la atmósfera en O₂ (15 psi). La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Después, se añadió diclorometano (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 * 200 ml) y la capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 10-50 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 60.4**. LC/MS: 252,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.5** (1-(5-fluoro-2-(hidroximetil)indolin-1-il)etan-1-ona)

[0390] A una solución de **Intermedio 60.4** (7,4 g, 29,4 umol, 1 eq) en MeOH (70 ml) se añadió LiOH.H₂O (1 M, 35,3 ml, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se acidificó con 2 M HCl hasta pH =3. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (10 ml *2) y se secó a presión reducida para dar el **Intermedio 60.5**. LC/MS: 210,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.6** ((1-acetil-5-fluoroindolin-2-il)metansulfonato de metilo)

[0391] A una solución del **Intermedio 60.5** (3 g, 14,3 mmol, 1 eq) en DCM (40 ml) se añadió DIPEA (7,4 g, 57,3 mmol, 9,9 ml, 4 eq) y metilsulfonil metanosulfonato (5,0 g, 28,6 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con 10-50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 60.6**. LC/MS: 288,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.7** (1-(5-fluoro-2-(fluorometil)indolina-1-il) etan-1-ona)

[0392] Una solución del **Intermedio 60.6** (2,5 g, 8,7 mmol, 1 eq) en TBAF (1 M, 43,5 ml, 5 eq) (solución de THF) se agitó a 70 °C durante 36 horas. Se añadió agua (30 ml) a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta secarse para dar residuo. El

producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 60.7**. LC/MS: 212,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.8** (1-acetil-5-fluoro-2-(fluorometil)indolina-6-cloruro de sulfonilo)

[0393] Una solución de HSO_3Cl (2 ml) se enfrió a 5 °C. Después, el **Intermedio 60.7** (600 mg, 2,8 mmol, 1 eq) se añadió a la mezcla en 3 porciones. Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar a 20 °C, la mezcla se vertió en agua helada (20 ml), después la mezcla se extrajo con DCM (30 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica combinada se concentró hasta secarse para dar el **Intermedio 60.8**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 310,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60.9** (1-acetil-5-fluoro-2-(fluorometil)indolina-6-sulfonamida)

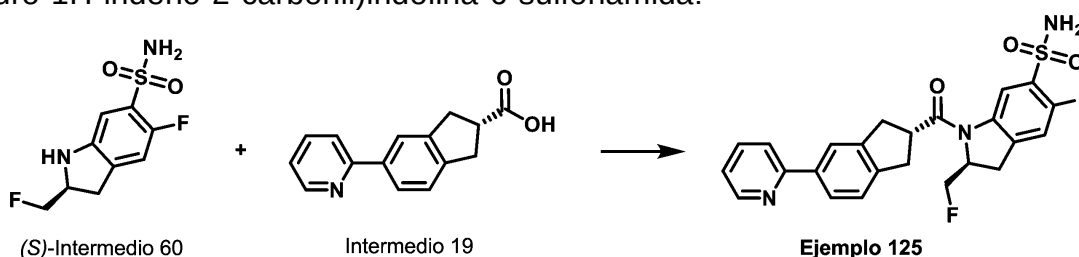
[0394] A una solución del **Intermedio 60.8** (750 mg, 2,4 mmol, 1 eq) en THF (8 ml) se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 ml, 30 % p/v). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas, y después se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 60.9**, que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional. LC/MS: 291,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 60** (5-fluoro-2-(fluorometil)indolina-6-sulfonamida)

[0395] A una solución del **Intermedio 60.9** (650 mg, 2,2 mmol, 1 equiv.) en EtOH (7 ml) se añadió HCl (12 M, 1,3 ml, 7 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y después se disolvió en agua (20 ml). La mezcla se volvió básica con amoníaco (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml*2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica combinada se concentró hasta secarse para dar el **Intermedio 60**. LC/MS: 249,0 [M+H].

[0396] Se sometió al **Intermedio 60** a separación por SFC quiral usando la columna DAICEL CHIRALPAK IF (250 mm x 30 mm, 10 μm); fase móvil: [0,1 % NH_3 MEOH]; B %: 40 %-40 %, 5 min). Se obtuvo (**S**)-**Intermedio 60** como el primer eluyente y (**R**)-**Intermedio 60** como el segundo eluyente.

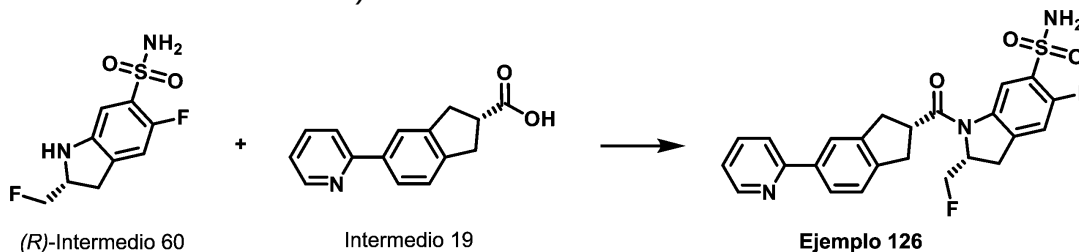
Preparación del **Ejemplo 125**: (S)-5-fluoro-2-(fluorometil)-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida:



[0397] Se preparó el **Ejemplo 125** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el (**S**)-**Intermedio 60** y el **Intermedio 19** (Procedimiento general B). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 2H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,42 (ddd, J = 20,6, 8,9, 6,3 Hz, 3H), 5,28 – 5,07

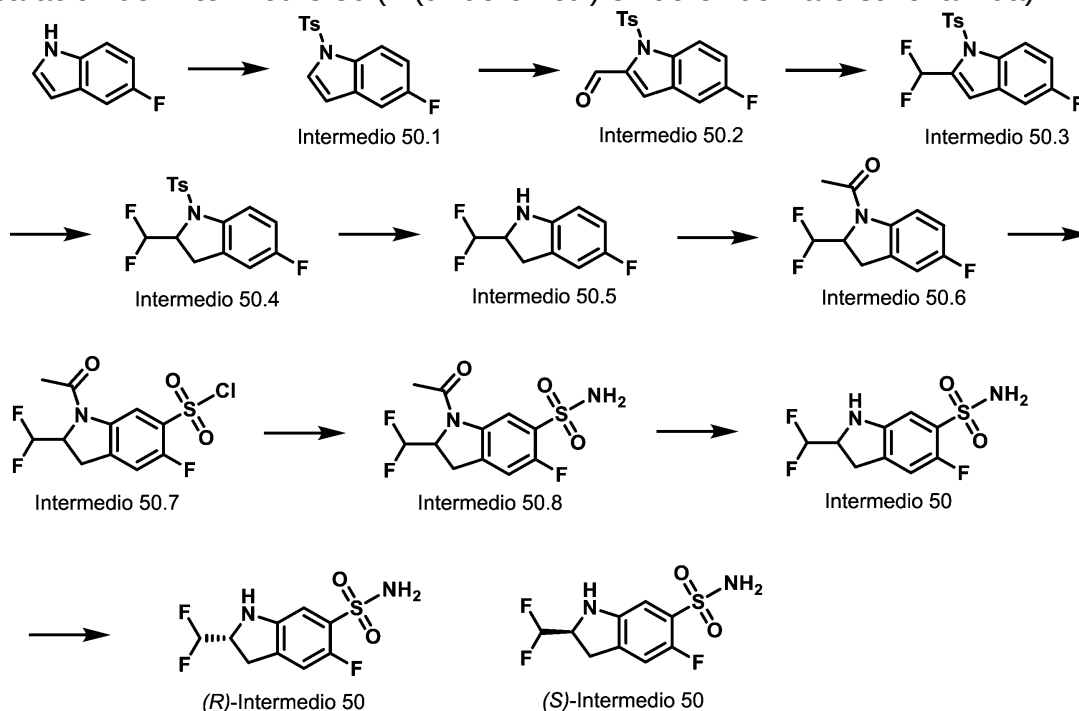
(m, 1H), 4,75 – 4,33 (m, 2H), 3,83 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 – 3,06 (m, 5H), 2,99 (d, J = 17,3 Hz, 1H). LC/MS: 470,2 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 126**: (*R*)-5-fluoro-2-(fluorometil)-1-((*R*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida:



[0398] Se preparó el **Ejemplo 126** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el (*R*)-**Intermedio 60** y el **Intermedio 19** (Procedimiento general B). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,48 (td, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 5,17 (dt, J = 18,9, 7,9 Hz, 1H), 4,80 – 4,35 (m, 2H), 3,83 (p, J = 8,3 Hz, 1H), 3,53 – 3,31 (m, 3H), 3,24 (dd, J = 16,1, 8,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,2, 7,8 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 17,3 Hz, 1H). LC/MS: 470,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50** (2-(difluorometil)-5-fluoroindolina-6-sulfonamida):



Preparación del **Intermedio 50.1** (5-fluoro-1-tosil-1H-indol):

[0399] A una solución de 5-fluoro-1H-indol (50 g, 369,9 mmol, 1 eq) en THF (600 ml) se añadió NaH (19,2 g, 480,9 mmol, 60 % de pureza, 1,3 eq) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (84,6 g, 443,9 mmol, 1,2 eq) en porciones. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 14 horas. Después, el residuo se añadió a agua (500 ml), el sólido se recolectó mediante

filtración, se lavó con agua (50 ml * 3), éter de petróleo (50 ml * 3) y se secó a presión reducida para dar el **Intermedio 50.1**. LC/MS: 290,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.2** (5-fluoro-1-tosil-1H-indol-2-carbaldehído)

[0400] A una solución de **Intermedio 50.1** (50 g, 172,8 mmol, 1 eq) en THF (500 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M, 96,78 ml, 1,4 eq) a -70 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. Después, se añadió DMF (25,90 g, 354,27 mmol, 27,26 ml, 2,05 eq) a la mezcla y se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NH₄Cl (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El sólido se trituró mediante 1000 ml de éter de petróleo, y el sólido se recolectó mediante 1000 filtración, se enjuagó con éter de petróleo (50 ml * 3) y se secó a presión reducida para dar el **Intermedio 50.2**. LC/MS: 318,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.3** (2-(difluorometil)-5-fluoro-1-tosil-1H-indol)

[0401] A una solución del **Intermedio 50.2** (58 g, 182,7 mmol, 1 eq) en DCM (580 ml) se añadió DAST (58,92 g, 365,55 mmol, 48,30 ml, 2 eq) gota a gota a -70 °C bajo la atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con DCM (500 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con EtOAc al 5-10 % en éter de petróleo) para dar el **Intermedio 50.3**. LC/MS: 340,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.4** (2-(difluorometil)-5-fluoro-1-tosilindolina):

[0402] A una suspensión de Pd/C (8 g, 10 % de pureza, 1,00 eq) en EtOAc (500 ml) se añadió el **Intermedio 50.3** (14,5 g, 42,73 mmol, 1 eq). La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (30 Psi) a 60 °C durante 2 horas, momento en el que se filtró a través de una almohadilla de celite y el celite se enjuagó con acetato de etilo (100 ml * 3). La filtración se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 50.4**. LC/MS: 342,1 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.5** (2-(difluorometil)-5-fluoroindolina):

[0403] A una solución del **Intermedio 50.4** (16,3 g, 47,75 mmol, 1 eq) en MeOH (300 ml) se añadió Mg (11,61 g, 477,52 mmol, 10 eq) en porciones. Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml), se diluyó con agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se enjuagó con EtOAc (50 ml * 3). Después, los filtrados combinados se extrajeron con acetato de etilo (200 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el **Intermedio 50.5** que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 188,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.6** (1-(2-(difluorometil)-5-fluoroindolin-1-il)etan-1-ona)

[0404] A una solución del **Intermedio 50.5** (17 g, 90,83 mmol, 1 eq) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de acetilo (10,69 g, 136,25 mmol, 9,72 ml, 1,5 eq) y TEA (27,57 g, 272,49 mmol, 37,93 ml, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La solución se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (200 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó después con cromatografía ultrarrápida en columna usando gel de sílice (eluido con EtOAc al 10-15 % en éter de petróleo) para dar el **Intermedio 50.6**. LC/MS: 230,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.7** (1-acetil-2-(difluorometil)-5-fluoroindolina-6-cloruro de sulfonilo)

[0405] Una solución del **Intermedio 50.6** (10 g, 43,63 mmol, 1 eq) en HSO₃Cl (105,00 g, 901,10 mmol, 60 ml, 20,65 eq) se agitó a 55 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua helada (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml * 3). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml * 2) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con 40-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el **Intermedio 50.7**. LC/MS: 328,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50.8** (1-acetil-2-(difluorometil)-5-fluoroindolina-6-sulfonamida)

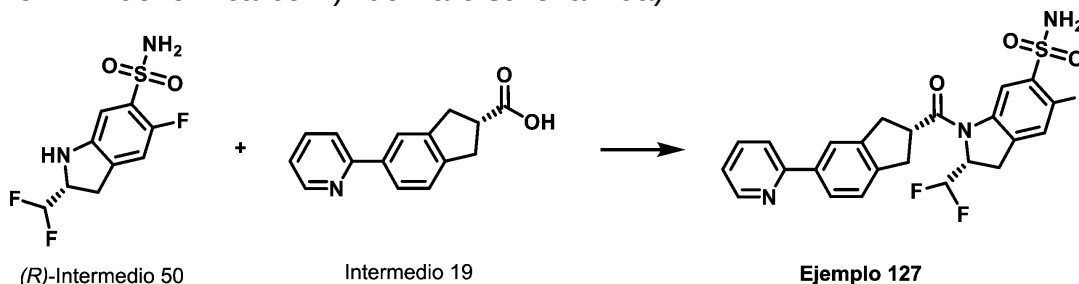
[0406] Una mezcla del **Intermedio 50.7** (4,5 g, 13,73 mmol, 1 eq) y NH₃·H₂O (16,04 g, 137,32 mmol, 17,63 ml, 30 % de pureza, 10 eq) en THF (40 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 50.8**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 309,0 [M+H].

Preparación del **Intermedio 50** (2-(difluorometil)-5-fluoroindolina-6-sulfonamida)

[0407] Una mezcla del **Intermedio 50.8** (5 g, 16,22 mmol, 1 eq) y HCl (12 M, 9,46 ml, 7 eq) en EtOH (50 ml) se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en agua (30 ml), se ajustó el pH = 9 añadiendo K₂CO₃ lentamente a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el **Intermedio 50**. LC/MS: 267,1 [M+H].

[0408] Se sometió el **Intermedio 50** a separación por SFC quiral usando Columna DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 50 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 %NH₃ MEOH]; B %: 40 %-40 %, 5 min). Se obtuvo (**R**)-**Intermedio 50** como el primer eluyente y (**S**)-**Intermedio 50** como el segundo eluyente.

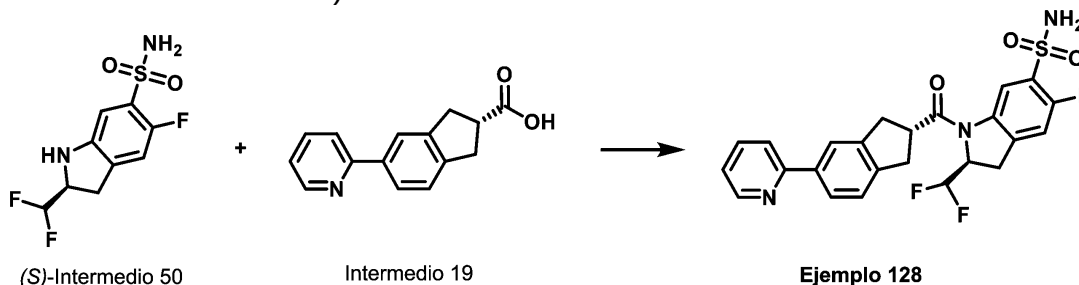
Preparación del **Ejemplo 127** ((**R**)-2-(difluorometil)-5-fluoro-1-((**R**)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida)



[0409] Se preparó el **Ejemplo 127** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el (**R**)-**Intermedio 50** y el **Intermedio 19** (Procedimiento general B). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (dt, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,08 – 8,02 (m,

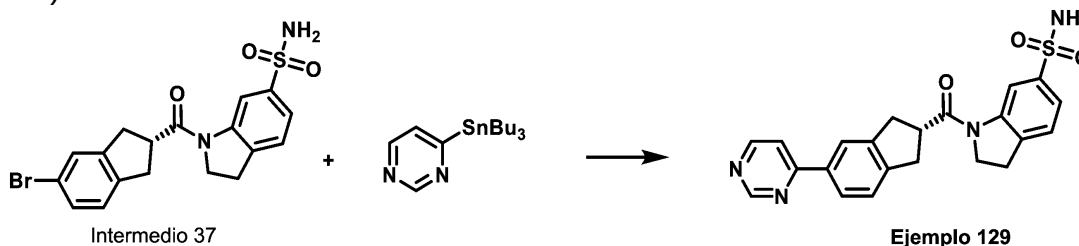
2H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,49 (td, $J = 5,2, 3,2$ Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 5,33 (q, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,85 (p, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 17,6, 9,7$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 15,9, 8,8$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 16,2, 7,4$ Hz, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 3,10 (dd, $J = 15,8, 7,7$ Hz, 1H), 2,70 (s, 1H). LC/MS: 488,1 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 128**: (S)-2-(difluorometil)-5-fluoro-1-((R)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



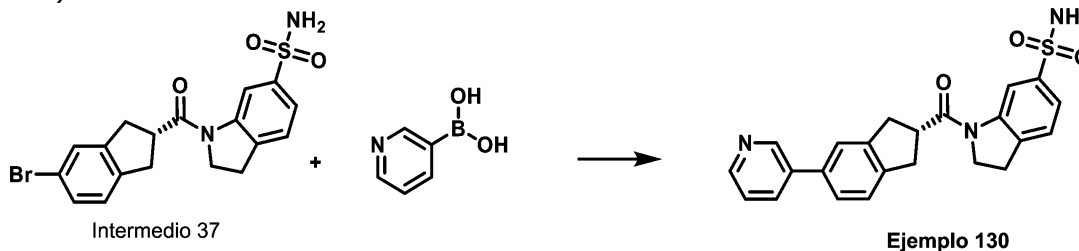
[0410] Se preparó el **Ejemplo 128** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el (S)-**Intermedio 50** y el **Intermedio 19** (Procedimiento general B). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (dt, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52 (td, $J = 5,5, 2,6$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 17,9, 8,8$ Hz, 2H), 5,33 (q, $J = 11,9$ Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,85 (p, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 17,6, 9,7$ Hz, 1H), 3,45 (ddd, $J = 22,6, 16,1, 8,1$ Hz, 2H), 3,32 – 3,14 (m, 2H), 3,08 (dd, $J = 16,3, 7,7$ Hz, 1H). LC/MS: 488,1 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 129**: (R)-1-(5-(pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0411] Se preparó el **Ejemplo 129** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 37** en lugar de 4-(tributylestannil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,16 – 7,96 (m, 3H), 7,45 (ddd, $J = 24,9, 7,8, 2,3$ Hz, 3H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,78 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,37 – 3,12 (m, 6H). LC/MS: 421,1 [M+H].

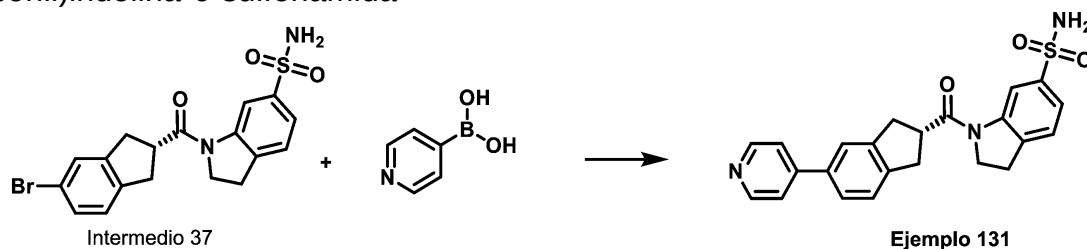
Preparación del **Ejemplo 130**: (R)-1-(5-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0412] Se preparó el **Ejemplo 130** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 37** y ácido piridina-3-ilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (d,

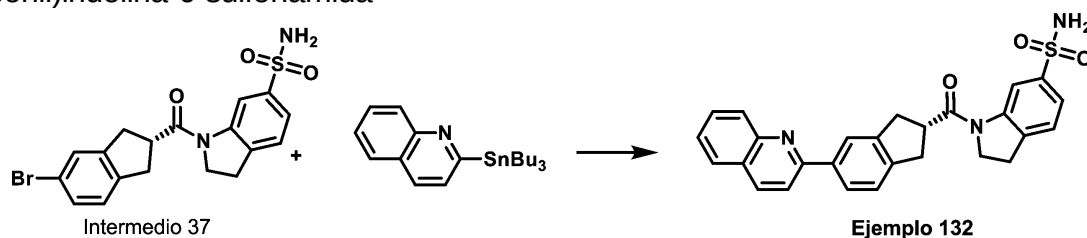
$J = 2,2$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,32 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,77 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,39-3,20 (m, 6H). LC/MS: 420,2 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 131**: (*R*)-1-(5-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



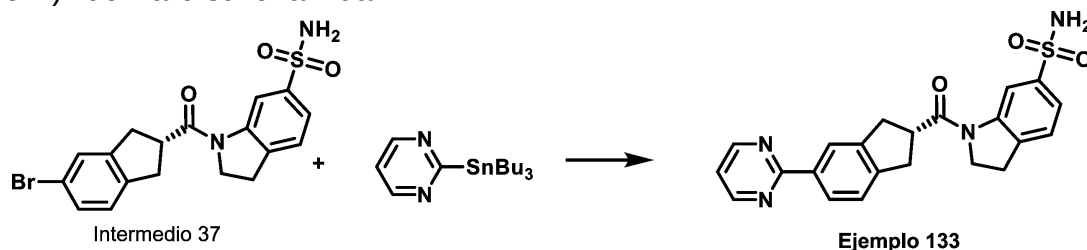
[0413] Se preparó el **Ejemplo 131** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 37** y ácido piridina-4-ilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 – 8,70 (m, 2H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 – 7,36 (m, 3H), 7,28 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,78 (p, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 6H). LC/MS: 420,2 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 132**: (*R*)-1-(5-(quinolina-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0414] Se preparó el **Ejemplo 132** de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 37** y 2-(tributilestannil)quinolina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 2H), 8,10 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $J = 8,5, 6,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J = 8,1, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,56 – 7,37 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,80 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,43 – 3,23 (m, 6H). LC/MS: 470,3 [M+H].

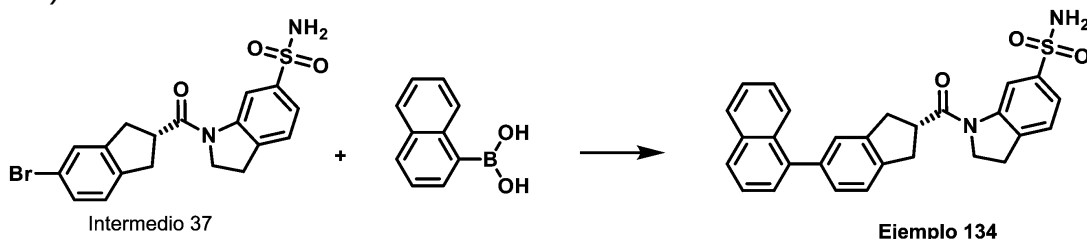
Preparación del **Ejemplo 133**: (*R*)-1-(5-(pirimidina-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0415] Se preparó el **Ejemplo 133** se preparó de manera similar al **Ejemplo 71** usando el **Intermedio 37** y 2-(tributilestannil)pirimidina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,32 – 8,17 (m, 2H), 7,56 –

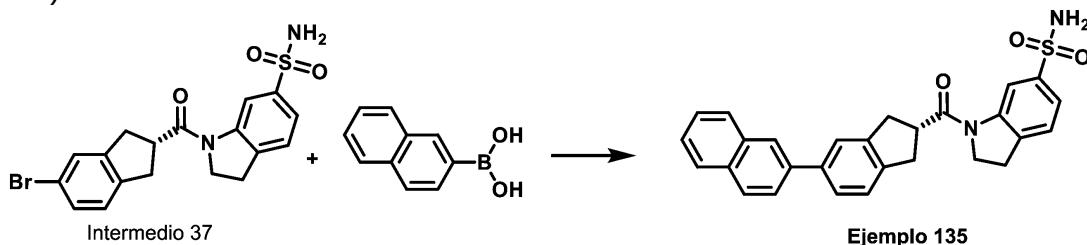
7,34 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,78 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,42 – 3,18 (m, 6H). LC/MS: 421,1 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 134**: (*R*)-1-(5-(naftalina-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



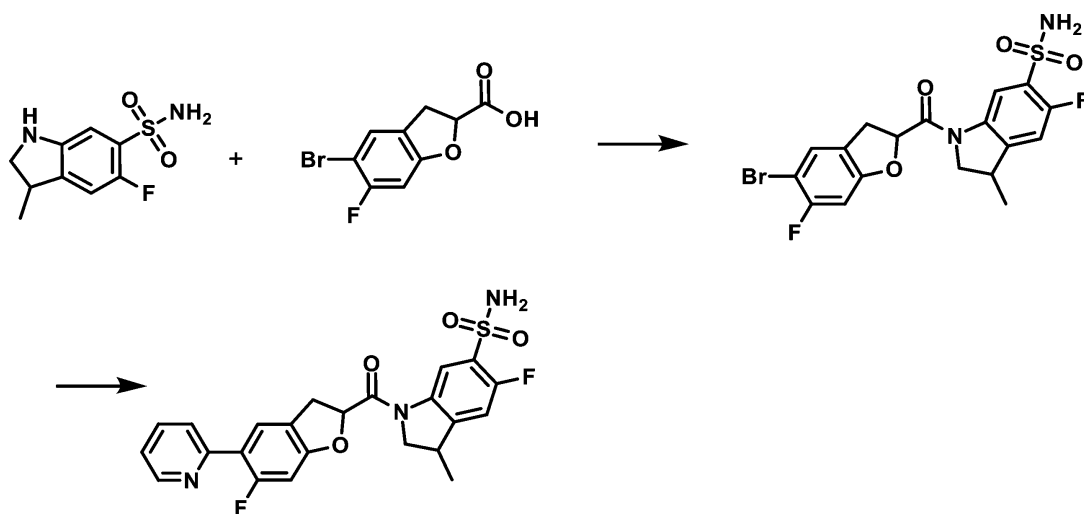
[0416] Se preparó el **Ejemplo 134** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 37** y el ácido naftalina-1-ilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 – 7,19 (m, 11H), 4,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,80 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,41 – 3,21 (m, 6H). LC/MS: 469,1 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 135**: (*R*)-1-(5-(naftalina-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida



[0417] Se preparó el **Ejemplo 135** de manera similar al **Ejemplo 69** usando el **Intermedio 37** y el ácido naftalina-2-ilborónico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,94 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,32 (m, 5H), 7,29 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,78 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,39 – 3,17 (m, 6H). LC/MS: 469,1 [M+H].

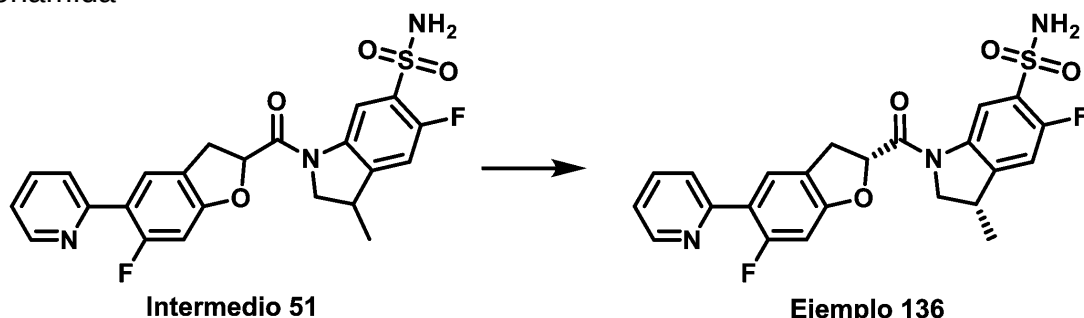
Preparación del **Intermedio 51** (5-fluoro-1-(6-fluoro-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-3-metilindolina-6-sulfonamida):



Intermedio 51

[0418] Se preparó el **Intermedio 51** de manera similar al **Ejemplo 101** usando 5-fluoro-3-metilindolina-6-sulfonamida y ácido 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico (Procedimiento general B). LC/MS: (Procedimiento general B). LC/MS: 472,2 [M+H].

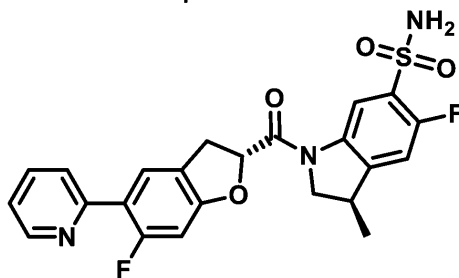
Preparación del **Ejemplo 136** y **Ejemplo 137** (S)-5-fluoro-1-((R)-6-fluoro-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-3-metilindolina-6-sulfonamida; (R)-5-fluoro-1-((R)-6-fluoro-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carbonil)-3-metilindolina-6-sulfonamida



Intermedio 51

Ejemplo 136

+



Ejemplo 137

[0419] Se sometió al **Intermedio 51** a separación por SFC quiral usando la columna AD-H (250 x 21, 5 μ m) usando EtOH al 45 % como coeluyente.

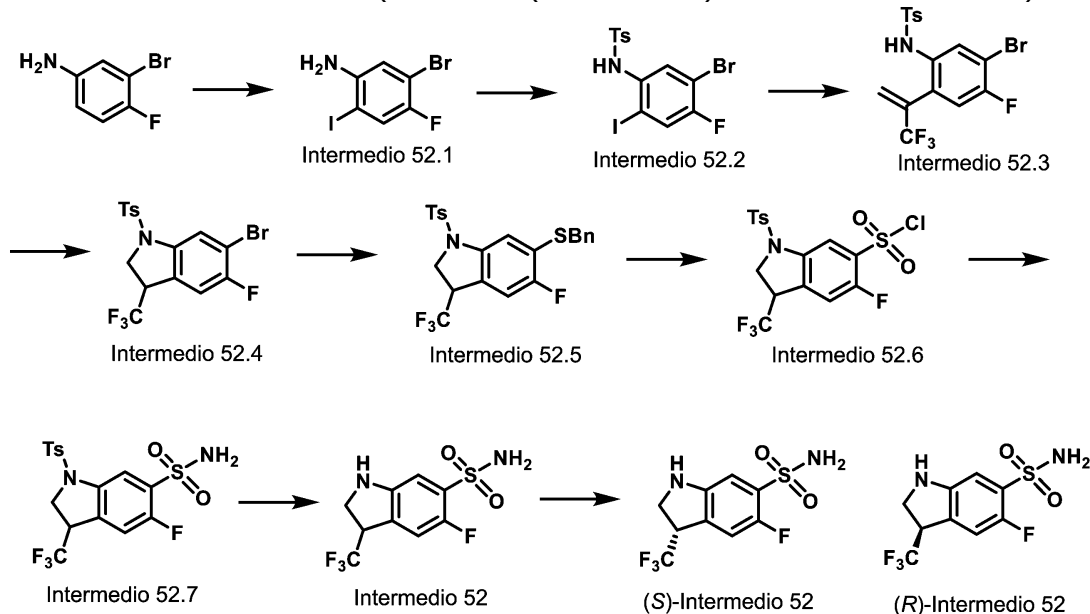
[0420]El tercer eluyente se recolectó y se concentró para proporcionar el **Ejemplo 136**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,45 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,0, 6,1 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,48 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LC/MS: 472,2 [M+H].

[0421]El cuarto eluyente se recolectó y se concentró para proporcionar el **Ejemplo 137**.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 – 8,67 (m, 1H), 8,49 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,45 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,0, 6,1 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 3,74 – 3,54 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LC/MS: 472,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 52** (5-fluoro-3-(trifluorometil)indolina-6-sulfonamida):



[0422]Preparación del **Intermedio 52.1** (5-bromo-4-fluoro-2-yodoanilina): A una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (25 g, 131,6 mmol, 1 eq) en ácido acético (130 ml) se añadió NIS (31,1 g, 138,1 mmol, 1,1 eq) en porciones. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con carbonato de sodio saturado (100 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 10-20 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.1**. LC/MS: 315,9 [M+H].

[0423]Preparación del **Intermedio 52.2** (N-(5-bromo-4-fluoro-2-yodofenil) -4-metilbencenosulfonamida): A una solución del **Intermedio 52.1** (25,3 g, 80,1 mmol, 1 eq) y piridina (15,8 g, 200,4 mmol, 16,18 ml, 2,5 eq) en DCM (300 ml) se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (30,5 g, 160,3 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (300 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se

secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.2**. LC/MS: 469,9 [M+H].

[0424] Preparación del **Intermedio 52.3** (*N*-(5-bromo-4-fluoro-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)fenil)-4-metilbencenosulfonamida): A una solución del **Intermedio 52.2** (23,1 g, 49,1 mmol, 1 eq) en H_2O (70 ml) y tolueno (280 ml) se añadieron 4,4,6-trimetil-2-[1-(trifluorometil)vinil]-1,3,2-iminoinano (12 g, 54,05 mmol, 1,1 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,0 g, 2,4 mmol, 0,05 eq) y Cs_2CO_3 (48,0 g, 147,4 mmol, 3 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 . La reacción se enfrió a 20 °C y se diluyó con agua (200 ml), se filtró y la torta de filtración se enjuagó con EtOAc (50 ml * 3). Después, los filtrados combinados se extrajeron con EtOAc (200 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluidos con EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.3**. LC/MS: 438,0 [M+H].

[0425] Preparación del **Intermedio 52.4** (6-bromo-5-fluoro-1-tosil-3-(trifluorometil)indolina): A una solución del **Intermedio 52.3** (8,3 g, 18,9 mmol, 1 eq) en DMF (80 ml) se añadió DBU (864,9 mg, 5,6 mmol, 856,4 μl , 0,3 eq), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 20 °C y se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml * 3) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 7 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.4**. LC/MS: 438,0 [M+H].

[0426] Preparación del **Intermedio 52.5** (6-(benciltio)-5-fluoro-1-tosil-3-(trifluorometil)indolina): A una solución del **Intermedio 52.4** (6,2 g, 14,3 mmol, 1 eq) en dioxano (80 ml) se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (524,0 mg, 572,3 μmol , 0,04 eq), xantphos (662,2 mg, 1,1 mmol, 0,08 eq), DIEA (3,7 g, 28,6 mmol, 4,9 ml, 2 eq) y BnSH (1,8 g, 15,0 mmol, 1,7 ml, 1,05 eq). La mezcla se desgasificó, se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.5**. LC/MS: 482,1 [M+H].

[0427] Preparación del **Intermedio 52.6** (5-fluoro-1-tosil-3-(trifluorometil)indolina-6-cloruro de sulfonilo): A una solución del **Intermedio 52.5** (5,5 g, 11,4 mmol, 1 eq) en AcOH (60 ml) y H_2O (20 ml) se añadió NCS (4,6 g, 34,4 mmol, 3 eq) en porciones. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml * 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en

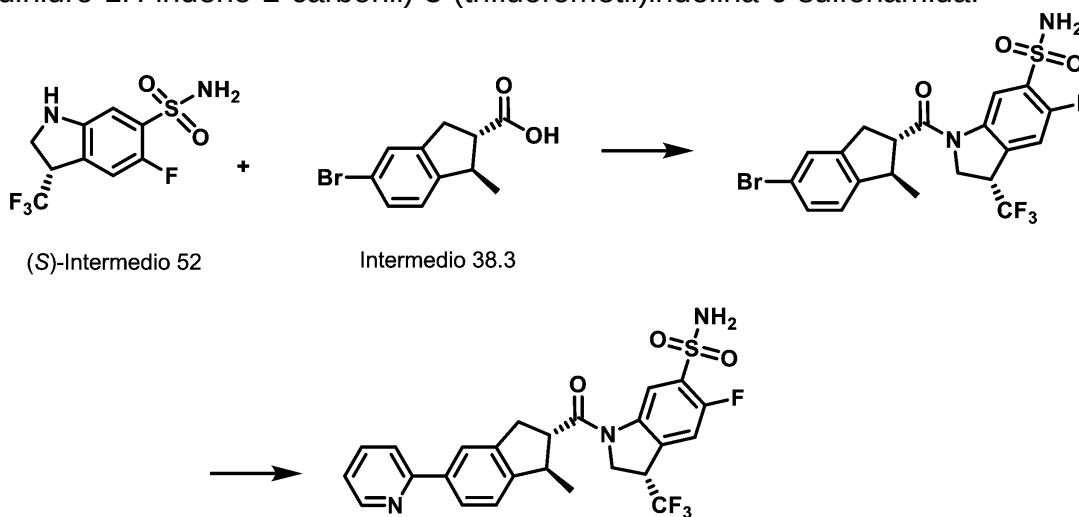
columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52.6**. LC/MS: 458,0 [M+H].

[0428] Preparación del **Intermedio 52.7** (5-fluoro-1-tosil-3-(trifluorometil)indolina-6-sulfonamida): Una solución del **Intermedio 52.6** (4,5 g, 9,8 mmol, 1 eq) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22,9 g, 196,5 mmol, 25,2 ml, 30 % de pureza, 20 eq) en THF (45 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el **Intermedio 52.7**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 439,0 [M+H].

[0429] Preparación del **Intermedio 52** (5-fluoro-3-(trifluorometil)indolina-6-sulfonamida): Una mezcla de Mg (6,2 g, 256,1 mmol, 31,2 eq) en MeOH (280 ml) se agitó a 20 °C hasta que se observó una formación de H_2 . Después, una solución del **Intermedio 52.7** se añadió gota a gota (3,6 g, 8,2 mmol, 1 eq) en MeOH (35 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 ml) y se extrajo con DCM (300 ml * 5). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice (eluido con EtOAc al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el **Intermedio 52**. LC/MS: 285,0 [M+H].

[0430] Se sometió al **Intermedio 52** a separación por SFC quiral usando ChiralPak IH, 250 * 30 mm, 10 μm . Fase móvil 33 % MeOH con 0,1 % de NH_3 . El primer eluyente se recolectó y se concentró para proporcionar el **(S)-Intermedio 52**. LC/MS: 285,0 [M+H]. El segundo eluyente se recolectó y se concentró para producir **(R)-Intermedio 52**. LC/MS: 285,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 138** (S)-5-fluoro-3-metil-1-((1R,2S)-1-metilo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-3-(trifluorometil)indolina-6-sulfonamida:

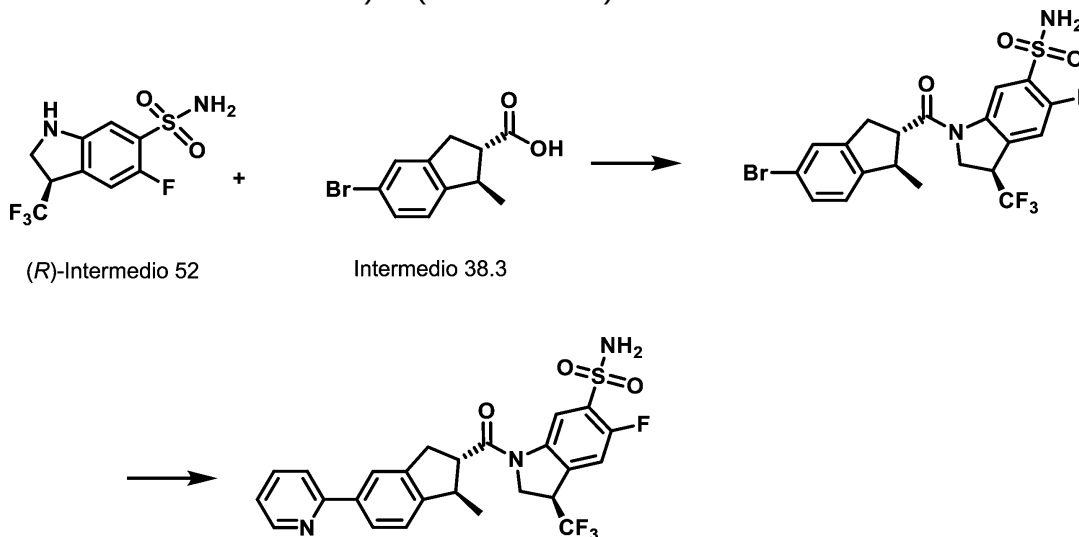


Ejemplo 138

[0431] Se preparó el **Ejemplo 138** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el **(S)-Intermedio 52** y el **Intermedio 38.3** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (ddd, J = 6,7, 4,2, 2,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,61 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,86 – 4,40

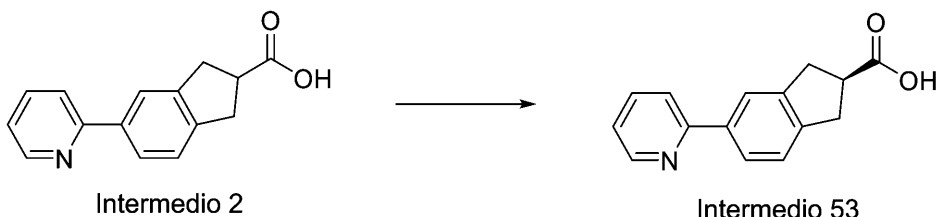
(m, 3H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 14,7, 7,1$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) LC/MS: 520,2 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 139** (*R*)-5-fluoro-1-((1*R*,2*S*)-1-metilo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)-3-(trifluorometil)indolina-6-sulfonamida:



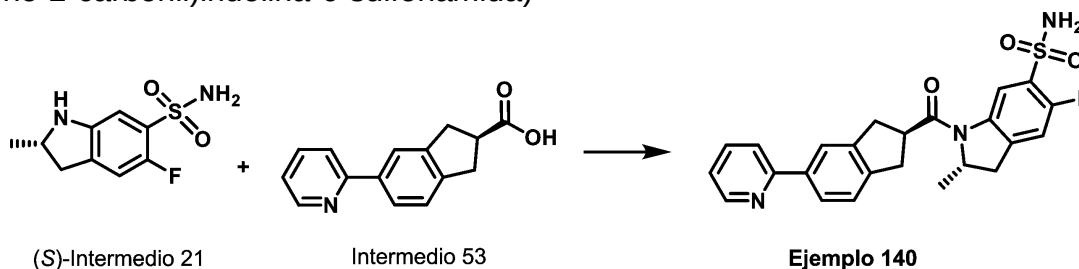
[0432] Se preparó el **Ejemplo 139** de manera similar al **Ejemplo 92** usando el (*R*)-**Intermedio 52** y el **Intermedio 38.3** como materiales de partida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 – 8,65 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,61 – 7,32 (m, 3H), 4,81 – 4,43 (m, 3H), 3,74-3,61 (m, 1H)(m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 3,09 (tt, $J = 12,0, 5,2$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC/MS: 520,2 [M+H].

Preparación del **Intermedio 53**: Ácido (*S*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carboxílico



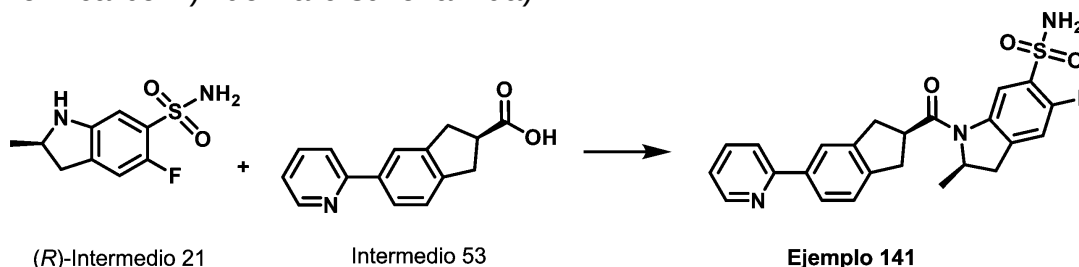
[0433] Se obtuvo el **Intermedio 53** como el segundo eluyente de purificación mediante SFC del **Intermedio 2** usando una columna Chiralpak AD-H con 20 % de metanol como cosolvente. LC/MS: 238,1 [M-H].

Preparación del **Ejemplo 140** ((*S*)-5-cloro-2-metil-1-((*S*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida)



[0434] Se preparó el **Ejemplo 140** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **(S)-Intermedio 21** y el **Intermedio 53** (Procedimiento general B). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,50 (td, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 12,5, 8,8 Hz, 2H), 4,90 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,35 (m, 3H), 3,26 (dd, J = 16,4, 8,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 15,9, 7,6 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3H), LC/MS: 452,0 [M+H].

Preparación del **Ejemplo 141** ((*R*)-5-cloro-2-metil-1-((*S*)-5-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-2-carbonil)indolina-6-sulfonamida):



[0435] Se preparó el **Ejemplo 141** de manera similar al **Ejemplo 35** usando el **(R)-Intermedio 21** y el **Intermedio 53** (Procedimiento general B). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 2H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,52 – 7,33 (m, 3H), 4,91 (q, J = 7,5, 7,0 Hz, 1H), 3,77-3,31 (m, 5H), 3,42 (ddd, J = 29,3, 16,2, 8,2 Hz, 2H), 3,20 (ddd, J = 40,2, 16,0, 8,1 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC/MS: 452,1 [M+H].

Ensayos biológicos

Ensayo de Cellomics de HSV-2

[0436] Los compuestos se probaron para determinar su capacidad para inhibir la replicación HSV-2 al monitorear la expresión de la proteína gD de HSV usando un ensayo basado en inmunofluorescencia de alto rendimiento. Se prepararon diluciones en serie de 10 veces de 3 veces de compuestos a concentraciones iniciales de 0,2 o 2 mM en DMSO al 100 %. Se colocaron 250 nl de compuestos en cuadruplicado sobre microplacas de 384 pocillos recubiertas con colágeno negras con fondo transparente (Greiner núm. de cat. 781956) usando un dispensador acústico de Labcyte ECHO. La concentración inicial final en el ensayo fue de 1 o 10 μM . Se incluyeron DMSO (sin compuesto) y pritelivir en cada microplaca como controles negativos y positivos, respectivamente.

[0437] Las células ARPE-19 (ATCC cat. CRL-2302) se mantuvieron DMEM/F-12 medio Glutamax (Thermo Fisher Scientific, núm. de cat. 10565018) complementado con 10 % de FBS (Corning núm. de cat. 35-011-CV) y 1 % de penicilina-estreptomicina (núm. de cat. 30-002-CI). Antes de la confluencia, las células se transfirieron a un tubo de centrifuga y se centrifugaron durante 5 minutos a 1000 rpm. Las células se resuspendieron en medio de ensayo (DMEM/F-12 Glutamax, 2 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomicina) y se contaron. La densidad celular se ajustó a 150.000 células/ml y se infectaron con el virus HSV-2 (cepa MS, ATCC núm. de cat. V-540) a una MOI de 0,06 en un tubo cónico de 50 ml durante 1 hora en agitación constante. Después, las células se centrifugaron durante 5 minutos a 1000 rpm y los medios se reemplazaron con medio de ensayo que

contenía FBS al 2 % o suero humano al 10 % (EMD Millipore de núm. de cat. S1-100 ML). Se añadieron 50 µl de suspensión de infección a pocillos de microplacas que fueron previamente marcadas con compuestos (7500 células por pocillo). Las placas se incubaron durante 16 horas a 37 °C.

[0438]El medio de cultivo celular se aspiró usando un Biomek Fx y 50 µl de una solución de paraformaldehído (Electron Microscopy Sciences, núm. de cat. 15712-S) diluido a 4 % en DPBS (Corning núm. de cat. 21-031-CM) se añadieron por pocillo. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las placas se lavaron 4 veces con 100 µl/pocillo de PBS usando un lavador de placas Biotek. Una solución 1:500 de anticuerpo primario (anti-HSV gD, Virusys, núm. de cat. P1103) se preparó en regulador de permeabilización (Invitrogen núm. de cat. 00-8333-56) y se añadieron 50 µl en los pocillos. Después de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de una solución 1:1000 de anticuerpo secundario (Alexa Fluor 488 cabra antirratón, Thermo Fisher Scientific, núm. de cat. A11001) y DAPI (Thermo Fisher Scientific, núm. de cat. 62248) en el regulador de permeabilización a los pocillos y las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron 4 veces nuevamente y se añadieron 50 µl de DPBS a todos los pocillos antes de sellar las placas con un sello adhesivo negro. La fluorescencia se midió en un lector de placas de Cellomics.

[0439]El análisis de datos se llevó a cabo usando el software de Thermo Scientific HCS Studio. Brevemente, las células se identificaron usando la tinción nuclear DAPI y los umbrales se fijaron para filtrar las células en función de la forma y el tamaño. Un segundo umbral basado en la intensidad de fluorescencia verde (detección de HSV-2 gD) se estableció para identificar células infectadas con HSV-2. Los datos se informaron como la intensidad de fluorescencia promedio de las células infectadas con HSV-2. Los valores de EC50 se definieron como la concentración del compuesto que causó un 50 % de disminución en la intensidad de fluorescencia promedio, y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva. La EC50 para pritelivir en este ensayo fue de 150 nM. Los datos para ciertos compuestos se informan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1:

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM) de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
1	721		
2	65	23.600	
3	129	≥25.000	
4	284	≥25.000	
5	35	≥25.000	
6	72	≥25.000	
7	62	≥25.000	
8	9,9	22.700	42.300

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM)de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
9	105	2600	
10	537		
11	7655		
12	5039		
13	250	≥10.000	
14	2480		
15	28	276	≥50.000
16	775		
17	551		
18	180		
19	23	≥25.000	37.700
20	91		
22	48		
23	19	11.000	≥50.000
24	19	≥25.000	
25	32	≥25.000	
26	131		
27	383		
28	6,0	8440	≥50.000
29	193	3240	
31	849	9380	
33	165	1370	≥50.000
34	158	1570	
35	7,0	57,5	24.000
36	71	≥25.000	≥50.000
37	10	19300	≥50.000
38	19	543	≥10.000
39	45	188	
40	196	816	

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM)de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
41	37	140	≥10.000
43	352	9270	
44	14	326	≥10.000
45	67	≥10.000	
46	16	143	≥10.000
47	423	3660	
48	16	104	≥10.000
49	162	1040	
50	61	214	≥10.000
51	53	239	
52	340	2000	
53	48	415	≥10.000
56	255	2220	
57	35	381	≥10.000
58	12	4310	≥10.000
59	385	≥10.000	
60	13	434	≥10.000
61	28	169	≥10.000
62	59	318	≥10.000
63	25	912	≥10.000
64	115	≥10.000	≥10.000
65	16	147	≥10.000
68	31	233	≥10.000
69	119	≥25.000	
70	91	≥25.000	
71	30	≥25.000	
72	252	12.300	
73	129	6040	
74	59	11.800	

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM)de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
75	32		
76	107		2500
77	121	10.500	
78	65	20.700	≥50.000
79	2061		
80	409		
81	20	≥25.000	≥50.000
82	8044		
83	177	≥25.000	
85	8,9	7500	330
86	455		28.500
87	13	3280	306
88	535		1800
89	23	1960	308
90	23	14.600	36.900
91	40	11.600	≥50.000
92	28	238	
93	1848	≥25.000	
94	49	195	≥50.000
95	2852	≥25.000	
96	24	85	12.900
97	14	56,0	≥50.000
98	1356	6650	
99	63	396	≥10.000
100	34	107	5430
101	6757		
102	160	905	
103	36	221	
104	20	64,4	≥10.000

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM)de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
105	45	251	
106	81		
107	95	≥25.000	
108	285		
109	390		
110	26	≥25.000	
111	1743	≥25.000	
112	81	579	
113	19	168	≥10.000
114	128	926	
115	99	1640	
116	42	489	
117	226	1630	
118	81	474	≥10.000
119	285	1260	
123	46	291	≥10.000
125	11,1	70,2	
126	≥1000	≥10.000	
127	553	5445	
128	8,3	62,9	
129	231	7610	
130	110	≥10.000	
131	753	≥10.000	
133	102	6130	
134	231	3100	
136	89,6	2220	
137	129	538	
138	23,4	184	
139	74,2	1710	

Ejemplo	EC50-HSV2-FBS (nM)	Suero humano (nM)de EC50-HSV2 al 10 %	CC50-MT4 (nM)
140	≥10.000	≥10.000	
141	293	2630	

Ensayo de MT-4 CC50

[0440] Los compuestos se probaron en placas de 384 pocillos: 18 compuestos en dúplex. Los compuestos se diluyeron en 7 puntos, 3 veces con DMSO mediante Bravo. La placa de ensayo, que contiene 20 µl de medio con compuestos, se sembró a 2000 células MT-4 en 20 µl/pocillo mediante Multi-drop para iniciar el ensayo. La placa se incubó a 37 °C durante 5 días. El sexto día, se añadió el CellTiter Glo 40 µl en cada pocillo. Victor II leyó la luminiscencia. Los valores de CC₅₀ se definen como la concentración del compuesto que causa un 50 % de disminución en la señal de luminiscencia, y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva. Los datos para ciertos compuestos se informan en la Tabla 1 anterior.

Ensayo de qPCR de HSV

[0441] La replicación de HSV en presencia o ausencia de compuestos se midió mediante qPCR de acuerdo con el siguiente procedimiento: Las soluciones de compuesto de reserva de DMSO (1-10 mM) se diluyeron en serie (2,5 veces) en DMSO en placas de 96 pocillos de fondo redondo transparente. Después, los compuestos se diluyeron 1:20 en medio de ensayo (DMEM/F12 Glutamax 2 % de penicilina-estreptomicina al 1 % de suero Fetal bovino) y se añadieron 10 µl de estas diluciones a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos para concentraciones iniciales finales entre 0,5 y 5 µM.

[0442] Las células ARPE-19 (ATCC, núm. de cat. CRL-2302) que se mantuvieron en medio de crecimiento (DMEM/F12 Glutamax + 10 % de FBS, + 1 % de penicilina estreptomicina) se transfirieron a un tubo de centrifuga y se centrifugaron durante 5 minutos a 1000 rpm. Las células se resuspendieron en medio de ensayo, se contaron y la densidad celular se ajustó a 2,8E+05 células/ml con medio de ensayo. Después, las células se infectaron con HSV-1 (cepa KOS, ATCC núm. de cat. VR-1493) o virus HSV-2 (cepa MS, ATCC núm. de cat. V-540) a una MOI 0,05 en un tubo cónico de 50 ml durante 1 hora en una oscilación constante. Se agregaron 90 µl de la suspensión de infección (25.000 células) a las placas de ensayo en las que ya se añadieron compuestos. Después de una incubación durante la noche a 37 °C, se eliminó el medio de cultivo celular, y la lisis celular se realizó usando el kit prepGEM Universal (MicroGEM, núm. de cat. PUN1000). Específicamente, se añadieron 100 µl de mezcla maestra prepGEM (94,75 µl de agua, 5 µl de regulador, 0,25 µl de reserva de enzimas) a cada cavidad y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, con los 5 últimos minutos en un agitador de placas. Los lisados celulares se transfirieron después a una microplaca compatible con PCR de 96 pocillos (Applied Biosystems, núm. de cat. N8010560). Las placas se sellaron con un sellador plástico resistente al calor y se calentaron en un ciclador térmico usando las siguientes condiciones: 75 °C durante 10 min, 95 °C durante 5 minutos. Finalmente, las placas

se enfriaron a temperatura ambiente con agitación ligera antes de proceder a la configuración de qPCR.

[0443] Las reacciones de qPCR se llevaron a cabo en un volumen de reacción total de 20 µl usando el kit de PCR QuantiNova Multiplex (Qiagen, núm. de cat. 208456). 15 µl de mezcla reactiva (5 µl de mezcla maestra QuantiNova 4 x, 0,1 µl de colorante de referencia de QN Rox, 1 µl de mezcla de cebadores/sondas HSV y 8,9 µl de agua de grado PCR) y 5 µl de lisado celular se añadieron a pocillos de una microplaca óptica rápida de 96 pocillos (Applied Biosystems, núm. de cat. 4246906). Las placas se sellaron con un sellador transparente, se centrifugaron y las reacciones de qPCR se realizaron en un instrumento Applied Biosystems Quantstudio 7 Flex usando las siguientes condiciones: 95 °C durante 2 minutos, después 40 ciclos alternados entre 95 °C durante 5 segundos y 60 °C durante 30 segundos.

[0444] El análisis se realizó usando el método dCT donde $dCT = CT \text{ (prueba)} - CT \text{ (DMSO)}$. El cambio de veces se calculó usando la ecuación 2^{-dCT} . Este cambio de veces se convirtió después en porcentaje en relación con el control de DMSO (sin fármaco). Las EC₅₀ se determinaron mediante análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism.

Tipo	Diana	Secuencia (5' a 3')
Cebador directo	Gen de UL30 de HSV-1 y HSV-2	AGAGGGACATCCAGGACTTTGT (sec. con núm. de ident.:1)
Cebador inverso	Gen de UL30 de HSV-1 y HSV-2	CAGGCGCTTGTTGGTGTAC (sec. con núm. de ident.:2)
Sonda	Gen de UL30 de HSV-1 y HSV-2	ACCGCCGAAGTGAAGCA (sec. con núm. de ident.:3)

[0445] La EC₅₀ para pritelivir y amenamevir en este ensayo fue 14 nM. La EC₅₀ para aciclovir fue 1250 nM. Los datos para ciertos compuestos se informan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2:

Ejempl o	EC ₅₀ - HSV2-qPCR (nM)	IC ₅₀ - hCAII (nM)	IC ₅₀ -hCAI (nM)
3	18,5		
5	10,9	≥25.000	
15	4,9	47100	≥50.000
35	1,1	2900	35.300

Ejempl o	EC50- HSV2-qPCR (nM)	IC50- hCAII (nM)	IC50-hCAI (nM)
44	1,0	5800	≥50.000
65	1,4	12.000	≥50.000
70	25,8	≥25.000	
73	17,5	≥25.000	
74	8,3	≥25.000	
75	14,3	≥25.000	
76	22,0	≥25.000	
81	1,9	≥25.000	
94	3,9	≥50.000	
97	1,3	≥50.000	≥50.000
106	10,9		
125	0,56	26.500	≥50.000
126	56,7	2000	≥50.000
127	58,3	2460	4190
128	1.4	7420	≥50.000
138	2,0	1970	41.000

Ensayo bioquímico de anhidrasa carbónica (esterasa)

[0446] Los compuestos se probaron en un formato de ensayo de alta productividad de 384 pocillos para evaluar su capacidad para inhibir la hidrólisis mediada por anhidrasa carbónica humana (hCA) de acetato de 4-nitrofenilo (4NPA) (Verpoorte et al, JBC, 1967). Se prepararon diluciones en serie de 10 dosis de 3 veces de compuestos a concentraciones iniciales de 10 mM en DMSO al 100 %. Después, se colocaron 200 nl de compuestos en cuadruplicado sobre microplacas transparentes de 384 pocillos (Perkin Elmer núm. de cat. 6007640) usando un dispensador acústico de Labcyte ECHO. La concentración de inicio final en el ensayo fue de 50 µM. Se incluyeron

DMSO (sin compuesto) y acetazolamida en cada microplaca como controles negativos y positivos, respectivamente.

[0447] Se preparó una solución de 1,5 μM de hCAI (R&D systems, núm. de cat. 2180-CA) o una solución de 1 μM de hCAII (Genscript núm. U3256FL150-4/P5GA002) en regulador de ensayo (Tris 25 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, DMSO al 1 %) y se añadieron 20 μl a los compuestos usando un Biotek Micro Flo. Después de una preincubación a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadieron 20 μl de una solución 4 mM de sustrato 4NPA (Sigma núm. de cat. N8130) en regulador de ensayo para iniciar la reacción. Las microplacas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos, después de lo cual se leyó la absorbancia a 405 nM en un lector de placas Envision. Los valores IC₅₀ se definieron como la concentración de compuesto que causó un 50 % de disminución en la señal de absorbancia y se calcularon usando un modelo de respuesta a la dosis sigmoidal para generar ajustes de curva. La IC₅₀ de acetazolamida fue 0,04 μM en el ensayo hCAII y 1,1 μM en el ensayo hCAI. Los datos para ciertos compuestos se informan en la Tabla 2 anterior.

Ensayo de estabilidad en plasma

[0448] El compuesto de prueba se incubó a 2 μM en plasma de rata o humano (BioIVT, Westbury, NY) hasta 4 horas a 37 °C. En puntos de tiempo específicos, se inactivó una alícuota de la incubación mediante la adición de 9 volúmenes de 100 % de acetonitrilo que contenía estándar interno. Después de la última recolección, las muestras se centrifugaron a 4500 rpm durante 10 minutos y los sobrenadantes se transfirieron a una nueva placa que contenía un volumen igual de agua para el análisis mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolar (LC-MS/MS). Se representó el porcentaje del compuesto de prueba restante (relación de área pico estándar interna) en plasma después de la incubación frente al tiempo de incubación y la semivida plasmática ($t_{1/2}$) a partir del ajuste lineal del logaritmo natural de la curva.

Ensayo de estabilidad en hepatocitos crioconservados

[0449] El compuesto de prueba se incubó a 1 μM con hepatocitos de rata o crioconservados humanos (BioIVT, Westbury, NY) hasta 6 horas a 37 °C en un formato de placa de 24 pocillos (1×10^6 células/ml por pocillo). En puntos de tiempo específicos, las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos y se inactivaron con 2 volúmenes de una solución que contenía 90 % de acetonitrilo 10 % de metanol, 0,1 % de ácido fórmico y estándar interno. La placa de muestra se centrifugó a 3200 rpm durante 15 minutos y los sobrenadantes se transfirieron a una nueva placa que contenía medio volumen de agua. La solución resultante se analizó mediante LC-MS/MS. Los datos (relación de área pico estándar de analito a estándar interno) se representaron en una escala semilogarítmica y se ajustaron usando un ajuste exponencial. Se determinó la cinética de primer orden, la vida media ($t_{1/2}$) y la tasa de metabolismo. Se calculó la depuración hepática prevista a partir de la semivida usando el modelo bien agitado. Los datos para ciertos compuestos se informan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3:

Ejemplo	Depuración hepática humana prevista (l/h/kg)
15	0,056
16	0,12
28	0,22
34	0,20
35	0,055
44	0,05
58	0,32
60	0,17
61	0,15
65	0,05
81	0,14
87	0,31
89	0,05
116	0,05
125	0,062
126	0,16
127	0,34
128	0,21
129	1,05
130	0,45
131	0,57
138	0,06
140	0,36

* * *

[0450] A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos científicos y técnicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica al que pertenece esta descripción.

[0451] Por lo tanto, debe entenderse que, aunque la presente descripción se ha descrito específicamente mediante modalidades preferidas y características opcionales, puede recurrirse a los expertos en la técnica para la modificación, la mejora y la variación de las descripciones incorporadas en la presente descripción, y tales modificaciones, mejoras y variaciones se consideran dentro del alcance de esta descripción. Los materiales, métodos y ejemplos proporcionados aquí son representativos de las modalidades preferidas, son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la descripción.

[0452] La descripción se ha descrito ampliamente y genéricamente en la presente descripción. Cada una de las especies más estrechas y las agrupaciones subgenéricas que caen dentro de la descripción genérica también forman parte de la descripción. Esto incluye la descripción genérica de la descripción con una salvedad o limitación negativa que elimine cualquier materia del género, independientemente de que el material eliminado se recite específicamente en la presente descripción.

[0453] Además, cuando se describen características o aspectos de la descripción en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la descripción también se describe de esta manera en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

[0454] Debe entenderse que, si bien la descripción se ha descrito junto con las modalidades anteriores, la descripción y los ejemplos anteriores pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la descripción. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la descripción serán evidentes para las personas expertas en la técnica a la que pertenece la descripción.